

**TERAPI EKSTRAK ETANOL UBI JALAR UNGU
(*Ipomoea batatas* L.) TERHADAP EKSPRESI IL-1 β
DAN HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERTENSI
HASIL INDUKSI DOCA-SALT**

SKRIPSI

Oleh :
DWIKI RAMADHAN
115130107111001



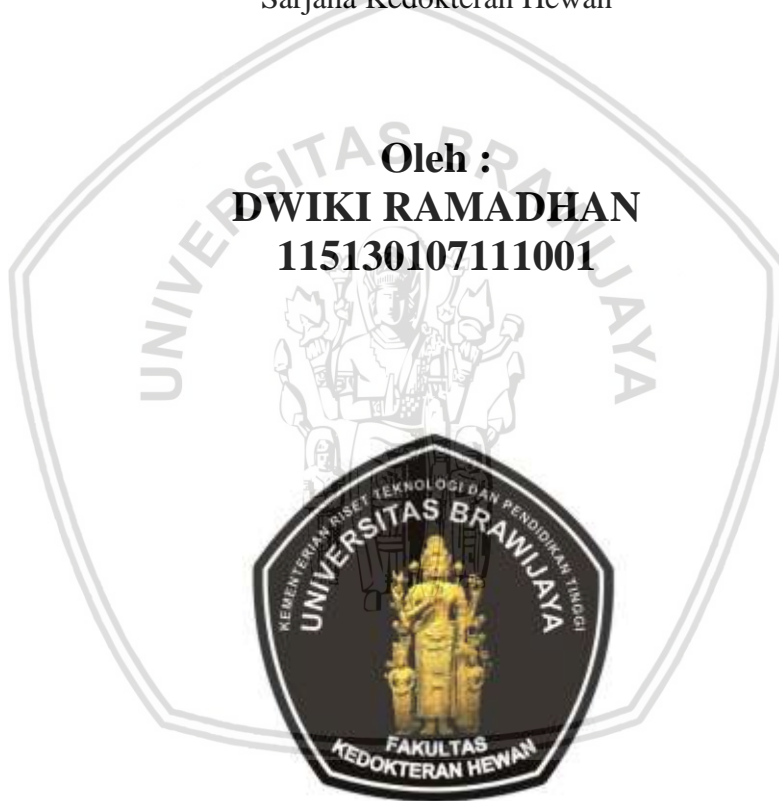
**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

**TERAPI EKSTRAK ETANOL UBI JALAR UNGU
(*Ipomoea batatas L.*) TERHADAP EKSPRESI IL-1 β DAN
HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERTENSI
HASIL INDUKSI DOCA-SALT**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh :
DWIKI RAMADHAN
115130107111001



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

TERAPI EKSTRAK ETANOL UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas L.*) TERHADAP EKSPRESI IL-1 β DAN HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERTENSI HASIL INDUKSI DOCA-SALT

Oleh :
DWIKI RAMADHAN
115130107111001

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji

Pada tanggal

Dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
NIP. 19600903 198802 2 001

Drh. Fajar Shodiq Permata, M. Biotech
NIP. 19870501 201504 1 001

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Brawijaya

Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
NIP. 19600903 198802 2 001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : DWIKI RAMADHAN
NIM : 115130107111001
Program Studi : Pendidikan Dokter Hewan
Penulis Skripsi berjudul : Terapi Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*) Terhadap Ekpresi IL-1 β dan Histopatologi Jantung Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Model Hipertensi Hasil Induksi DOCA-Salt

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Isi dari skripsi yang saya buat benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang,.....
Yang menyatakan,

(DWIKI RAMADHAN)
NIM. 115130107111001

**TERAPI EKSTRAK ETANOL UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas* L.)
TERHADAP EKSPRESI IL-1 β DAN HISTOPATOLOGI JANTUNG
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERTENSI
HASIL INDUKSI DOCA-SALT**

ABSTRAK

Hipertensi adalah salah satu penyakit degeneratif yang dikategorikan sebagai the silent disease karena penderita tidak dapat mengetahui dirinya mengidap hipertensi atau tidak mengetahui sebelum memeriksakan tekanan darahnya. Pada penelitian ini kondisi hipertensi akan diterapi menggunakan antihipertensi dan antiinflamasi dari ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek anti hipertensi dan antiinflamasi dari ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.). Hewan model yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan, umur 10-12 minggu, dengan berat rata-rata 200 gram. Hewan model hipertensi dibuat dengan cara memberikan *doca-salt* secara oral dengan dosis 20 mg/kg BB pada pemberian lima kali pertama dan diturunkan menjadi 10 mg/kg BB pada lima minggu selanjutnya. Tikus dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok 1 (K-), kelompok 2 (K+), kelompok terapi dosis 200 mg/kg BB (T1), terapi dosis 400 mg/kg BB (T2). Hasil penelitian menunjukkan bahwa secara spesifik ($p < 0,05$) terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dapat menurunkan ekspresi IL-1 β pada kondisi hipertensi. Dosis terapi 400 mg/kg BB adalah dosis efektif yang mampu menurunkan ekspresi IL-1 β sebesar 41,47%. Perlakuan induksi DOCA-salt meningkatkan ekspresi IL-1 β sebesar 54,64% dibandingkan tikus kelompok kontrol negatif. Terdapat perbaikan histopatologi jantung yang terlihat adanya perbaikan endotel endokardium dan otot jantung pada tikus yang diterapi *Ipomoea batatas* L. Kesimpulannya adalah pemberian terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) berpotensi sebagai alternatif pengobatan hipertensi.

Kata kunci : Hipertensi, Ubi Jalar, *Doca-salt* dan IL-1 β

THE ETHANOLIC EXTRACT PURPLE SWEET POTATO (*Ipomoea batatas* L.) THERAPY ON IL-1 β EXPRESSION AND HISTOPATOLOGY IN RAT (*Rattus norvegicus*) DOCA-SALT HYPERTENSION MODEL

ABSTRACT

Hypertension is one of the degenerative diseases categorized as the silent disease because the patient can not know himself suffering from hypertension or not knowing before checking his blood pressure. In this study the condition of hypertension will be treated using antihypertensive and anti-inflammatory of purple sweet potato ethanol extract (*Ipomoea batatas* L.). The purpose of this study was to determine the effect of anti-hypertension and anti-inflammation of purple sweet potato ethanol extract (*Ipomoea batatas* L.). The model animal used was male rats (*Rattus norvegicus*), age 10-12 weeks, weighing an average of 200 grams. Animal models of hypertension were prepared by administering oral doses of doses of 20 mg/BW at the first five feedings and decreased to 10 mg/BW in the next five weeks. Rats were divided into four groups: group 1 (K-), group 2 (K +), therapy group dose 200 mg/BW (T1), dose therapy 400 mg/BW (T2). The results showed that the specific ($p < 0.05$) treatment of purple sweet potato ethanol extract (*Ipomoea batatas* L.) could decrease the expression of IL-1 β in hypertension condition. Therapeutic dose of 400 mg/BW is an effective dose capable of decreasing IL-1 β expression by 41.47%. DOCA-salt induction treatment increased IL-1 β expression by 54.64% compared with negative control group rats. There is a histopathologic refinement of the heart that shows endothelial endothelial and cardiac muscle repair in rats treated with *Ipomoea batatas* L. The conclusion is the giving of purple sweet potato ethanol extract (*Ipomoea batatas* L.) potency as an alternative treatment of hypertension.

Keywords: Hypertension, Sweet Potato, *Doca-salt* and IL-1 β

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah, karena pertolongan serta penyertaan-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Terapi Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*) Terhadap Ekspresi IL-1 β dan Histopatologi Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Hipertensi Hasil Induksi DOCA-Salt** mengikuti payung penelitian dari Prof. Dr. Aulanni’am, drh. DES.

Dalam penulisan laporan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Aulanni’am, drh. DES, selaku dosen Pembimbing I skripsi dan dekan Fakultas Kedokteran Hewan, yang dengan sabar memberikan arahan dan ilmu kepada penulis.
2. Drh. Fajar Shodiq Permata, M. Biotech selaku dosen Pembimbing II skripsi atas bimbingan, kesabaran, dan waktu yang telah diberikan.
3. Drh. M. Arfan Lesmana, M.Sc selaku dosen Penguji I skripsi atas arahan dan ilmu yang telah diberikan.
4. Drh. Yudit Oktanella, M.Si selaku dosen Penguji II skripsi atas masukan dan saran yang telah diberikan.
5. Alm. Dedy Suprayitno, ibu Eka Avianty, Ryan Pratama dan Raka Tri Hanandito atas kesabaran, kasih sayang, inspirasi, dukungan serta doa yang tidak pernah putus untuk penulis.
6. Teman-teman MMC yang selalu menyemangati dan memberikan segala masukannya.
7. Teman-teman Kelompok hipertensi, atas bantuan dari proses awal penelitian, serta seluruh angkatan 2011 yang telah menyemangati penulis.

Penulis berharap semoga Allah membalas segala kebaikan yang telah diberikan dan tugas akhir ini dapat memberikan manfaat.

Malang,

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan Masalah	5
1.4 Tujuan	6
1.5 Manfaat	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Hipertensi	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Etiologi.....	8
2.1.3 Patofisiologi	9
2.1.4 Pengobatan	12
2.1.5 Peranan Garam	13
2.1.6 Mekanisme Sistem Renin-Angiotensin Aldosteron.....	13
2.1.7 Metode Pengukuran Tekanan Darah Hewan.....	15
2.2 Hewan Coba Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Model Hipertensi	16
2.3 Jantung.....	17
2.3.1 Anatomi.....	17
2.3.2 Fisiologi.....	20
2.4 Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea batatas L.</i>)	22
2.4.1 Kandungan Ubi Jalar Ungu.....	23
2.4.2 Antosianin	24
2.5 Interleukin 1 Beta.....	26
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN	28
3.1 Kerangka Konseptual	28
3.2 Hipotesis Penelitian.....	31
BAB 4. METODE PENELITIAN	32
4.1 Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
4.2 Bahan Penelitian	32
4.2.1 Hewan Coba.....	32
4.2.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	32
4.3 Tahapan Penelitian.....	33
4.3.1 Penetapan Sampel Penelitian	33

4.3.2 Pembagian Kelompok Penelitian.....	34
4.3.3 Rancangan Penelitian.....	35
4.3.4 Variabel Penelitian.....	35
4.4 Prosedur Kerja	36
4.4.1 Persiapan Hewan Model	36
4.4.2 prosedur Induksi Hipertensi Menggunakan <i>Doca-salt</i>	37
4.4.3 Pembuatan Ekstrak Ubi Jalar Ungu	38
4.4.4 Pemberian Terapi Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu.....	38
4.4.5 Pengukuran Tekanan Darah Metode <i>Tail-Cuff</i>	39
4.4.6 Pengambilan Organ Jantung	39
4.4.7 Pembuatan Preparat Jantung.....	40
4.4.8 Pengukuran Ekspresi Interleukin 1 Beta.....	41
4.4.9 Pewarnaan Hematoksilen-Eosin (HE)	42
4.4.10 Pengamatan Preparat.....	43
4.4.11 Analisa Hasil.....	43
BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	44
5.1 Hasil Pengukuran Tekanan Darah Tikus.....	44
5.2 Ekspresi IL1 β pada Jantung Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Hipertensi.....	45
5.3 Terapi Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu.....	50
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
6.1 Kesimpulan.....	55
6.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Skema sistem Renin-angiotensin	14
2.2 Jantung normal dan sirkulasi.....	18
2.3 Histologi normal dan abnormal jantung.....	19
2.4 Ubi jalar ungu.....	23
5.2 Immunohistokimia Jantung Tikus (400X)	45
5.3 Histopatologi Jantung Tikus Normal Pewarnaan HE (100x) dan (400X)	50
5.4 Histopatologi Jantung Tikus Hipertensi Pewarnaan HE (100x) dan (400X) 51	
5.5 Histopatologi Jantung Tikus Terapi 1 Pewarnaan HE (100x) dan (400X)...	51
5.6 Histopatologi Jantung Tikus Terapi 2 Pewarnaan HE (100x) dan (400X)...	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat laik etik.....	60
2. Kerangka operasional penelitian.....	61
3. Perhitungan dosis	62
4. Pembuatan preparat jaringan.....	63
5. Pengamatan Ekspresi IL-1 β	63
6. Perhitungan Peningkatan Ekspresi IL-1 β	65
7. Pembuatan Ekstrak Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea batatas L.</i>)	66
8. Immunoratio.....	67
9. SPSS (<i>Statistical Package for Social Sciences</i>).....	68
10. Kondisi Tikus Hipertensi yang diuji dengan Tail Cuffed.....	72



DAFTAR SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

AHA	: American Heart Asosiation
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
ADH	: Antidiuretic Hormone
ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ARB	: <i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>
NO	: Nitric oxide
IL-1 β	: Interleukin 1 beta
DOCA	: <i>Deoxycorticosterone Acetate</i>
Mg	: Mili gram
G	: Gram
Kg	: Kilogram
BB	: Berat Badan
mmHg	: Milimeter merkuri (hydrargyrum)
NaCl	: Natrium Klorida
DASH	: Dietary Approaches to Stop Hypertension
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin Aldosteron Sistem</i>
VCS	: <i>Vena Cava Superior</i>
VCI	: <i>Vena Cava Inferior</i>
SA	: <i>Sinoatrial</i>
AV	: <i>Atrioventrikular</i>
PDA	: <i>Posterior Decenden Artery</i>
LAD	: <i>Left Anterior Descenden</i>
Rp	: Rupiah
HPLC-DAD	: High-Perfomance Liquid Chromatograpy Diode-Array Detection
DPPH	: α -diphenyl- β -picrilhydrazyl
Nm	: Nano meter
IgG	: Immunoglobulin G
IgE	: Immunoglobulin E
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen
NOX	: NADPH oksidase
HE	: Hematoxyline Eosin
PBS	: Phosphate Buffered Saline
BSA	: Bovine Serum Albumin
SA-HRP	: <i>Strep Avidin-Horseradish peroxidase</i>
DAB	: Diaminobenzidine

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan zaman yang semakin cepat berbanding lurus dengan taraf hidup manusia. Sebagai salah satu parameter kemajuan manusia adalah semakin antusias dengan memelihara hewan kesayangan. Hewan kesayangan beberapa tahun ini telah menjadi bagian layaknya keluarga bagi masyarakat Indonesia. Berbicara tentang pemeliharaan hewan kesayangan ini tentu tidak luput dari perawatan serta pengobatan terhadap penyakit yang sering diderita, baik penyakit infeksius maupun non infeksius (Subroto, 2006). Hipertensi kini menjadi masalah global karena prevalensinya yang terus meningkat dan kian hari semakin mengawatirkan, diperkirakan pada tahun 2025 sekitar 29% orang dewasa di seluruh dunia akan menderita hipertensi (Depkes RI, 2006). Berdasarkan data dari AHA (*American Heart Association*) tahun 2011, di Amerika dari 59% penderita hipertensi hanya 34% yang terkontrol, disebutkan bahwa 1 dari 4 orang dewasa menderita hipertensi (Heidenreich *et al.*, 2011). Dan berdasarkan NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) tahun 2010, dari 66,9 juta penderita hipertensi di USA, 46,5% hipertensi terkontrol dan 53,5% hipertensi tidak terkontrol (NHANES, 2010).

Hipertensi merupakan penyakit degeneratif yang menjadi masalah serius saat ini. Hipertensi dikategorikan sebagai *the silent disease* atau *the silent killer* karena penderita tidak mengetahui dirinya mengidap hipertensi

atau tidak mengetahui sebelum memeriksakan tekanan darahnya. Insiden hipertensi meningkat seiring bertambahnya usia (Bambang, 2011).

Hipertensi dapat pula terjadi pada hewan, terutama hewan kesayangan. Kejadian hipertensi pada hewan kesayangan, yaitu anjing dan kucing di Indonesia belum dilaporkan dengan baik. Hipertensi pada anjing dan kucing lebih sering disebabkan oleh penyakit lain atau penyakit sekunder dibanding menjadi penyakit primer. Prevalensi kejadian hipertensi pada kucing dan anjing, utamanya disebabkan oleh penyakit renal (Nelson and Couto, 2009). Penyebab lainnya, yaitu adanya penyakit hyperadrenocorticism dan diabetes melitus. Tingginya tekanan darah dapat menimbulkan tekanan pada dinding arterial sehingga apabila terjadi secara terus menerus dapat menimbulkan kerusakan pada 2 empat organ utama, yaitu mata, ginjal, jantung, dan otak. Dalam jangka panjang peningkatan tekanan darah yang berlangsung kronik akan menyebabkan peningkatan resiko kejadian kardiovaskuler, serebrovaskuler dan renovaskuler.

Kondisi hipertensi juga dapat memicu kerusakan struktur organ secara mikroskopis. Kerusakan jaringan yang berlangsung pada jantung akibat hipertensi dapat dideteksi dengan adanya marker berupa sitokin. Sitokin adalah hasil dari makrofag yang mengalami lisis akibat serangan radikal bebas. Sitokin dan kemokin adalah molekul protein kecil yang mengatur respon imun pada tingkat sel. Mereka merangsang dan merekrut berbagai sel yang terlibat dalam sistem imun dan inflamasi. Salah satu sitokin seperti IL-1 β yang berperan dalam kerusakan jaringan. IL-1 β spesifik ini

merupakan suatu produk sitokin yang diaktifasi oleh sel T yang berperan pada sistem imun Beberapa tahun belakang ini, IL-1 β banyak digunakan untuk mendiagnosis kerusakan jaringan yang memiliki sensitivitas tinggi (Dinarello,2006).

Menurut Goodman and Gillman (2008), inhibitor angiotensin converting enzyme (ACE) paling banyak digunakan sebagai antihipertensi. Selain itu, dapat pula digunakan kombinasi obat diuretik. Diuretik mempunyai kemampuan untuk mengurangi reabsorpsi sodium sehingga dapat mengurangi volume darah dan dapat menurunkan tekanan darah. Menurut Benowitz (2002).

Ekstrak air umbi ubijalar ungu dapat menurunkan kolesterol darah pada kelinci serta tikus yang diberikan makanan tinggi kolesterol, serta meningkatkan antioksidan total pada darah. Flavonoid dapat memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah, melalui regulasi ekspresi eNOS dan meningkatkan produksi NO (nitric-oxide). NO adalah merupakan vasodilator yang kuat. Pada keadaan stres oksidatif bioavailabilitas NO akan menurun. Pemberian antioksidan akan mengurangi radikal bebas sehingga tidak terjadi stres oksidatif dan pada akhirnya akan meningkatkan bioavailabilitas NO. Flavonoid dapat meningkatkan bioavailabilitas NO karena dapat sebagai antioksidan. Flavonoid yang terdapat pada sayur dan buah bila di konsumsi secara rutin dapat melindungi tubuh dari penyakit kardiovaskuler dan beberapa penyakit kronis lain, melalui efek antioksidan tersebut (Kano *et al.*, 2005).

Antosianin merupakan senyawa polifenol yang memiliki kapasitas antioksidan. Senyawa tersebut berfungsi untuk menangkal radikal bebas. Antosianin memiliki keuntungan fisiologi sebagai antioksidan, anti-inflamasi melalui relaksasi pembuluh darah. Pigmen antosianin dari ubi ungu menunjukkan aktivitas penangkal radikal yang kuat. Antosianin juga dilaporkan sebagai anti-mutagenik dan anti-karsinogenik. Senyawa ini dikenal dapat mencegah gangguan pada fungsi hati, anti-hipertensi, dan anti-hiperglikemik (Karlsen *et al.*, 2007).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan untuk mempelajari terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) terhadap ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β) dan histopatologi jantung tikus (*Rattus novergicus*) model hipertensi induksi DOCA-salt.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) dapat menurunkan ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β) pada tikus hipertensi yang diinduksi menggunakan DOCA-salt?
2. Apakah terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) dapat memperbaiki kerusakan histopatologi jantung tikus hipertensi yang diinduksi menggunakan DOCA-salt?

1.3 Batasan Masalah

- a. Tikus (*Rattus norvegicus*) yang digunakan sebagai hewan coba pada penelitian ini adalah strain Wistar, berjenis kelamin jantan, berumur 10-12 minggu dengan berat badan sebesar 150 – 200 gram. Tikus didapat dari laboratorium Biosains Universitas Brawijaya Malang. Penelitian telah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya Malang dengan nomor 724-KEP-UB (Lampiran.1).
- b. Dosis DOCA-*salt* yang digunakan dalam induksi pembuatan hewan coba model hipertensi adalah 20 mg/kgBB sebanyak 5 kali injeksi, dan 10mg/kgBB sebanyak 5 kali injeksi berikutnya. Induksi dilakukan seminggu dua kali pada subkutan bagian *cervical* dengan bantuan pelarut minyak jagung (Lampiran.2).
- c. Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) diperoleh dari sekitar wilayah kabupaten Malang.
- d. Dosis terapi yang digunakan pada ekstrak etanol Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) untuk kelompok terapi 1 adalah 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB untuk kelompok terapi 2 dengan volume pemberian masing-masing 2 ml/ekor/hari yang diberikan selama 14 hari.
- e. Batasan tikus dapat dikatakan hipertensi apabila memiliki tekanan darah sistolik >140 mmHg, dan tekanan darah diastolik >100 mmHg.
- f. Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah, ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β) melalui pewarnaan immunohistokimia (IHK) jantung yang dianalisa dengan immunoratio dilanjutkan dengan One Way Anova yang

dilanjutkan dengan uji BNJ $P < 0,05$ untuk analisa secara kuantitatif dan histopatologi jantung dengan teknik pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dan diamati menggunakan mikroskop *Olympus BX51* dengan perbesaran (100x) dan (400x) untuk dianalisa secara kualitatif.

1.4 Tujuan

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) dapat menurunkan hipertensi yang dilihat dari ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β) pada tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertensi yang diinduksi menggunakan DOCA-salt.
2. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) terhadap perbaikan gambaran perubahan histopatologi jantung tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertensi yang diinduksi menggunakan DOCA-salt.

1.5 Manfaat

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) dapat menurunkan kadar hipertensi yang dilihat dari ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β) dan perbaikan histopatologi jantung. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk pemanfaatan kearifan lokal budaya serta dapat bermanfaat bagi kesehatan hewan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi atau penyakit tekanan darah tinggi adalah suatu gangguan pada pembuluh darah yang mengakibatkan suplai oksigen dan nutrisi, yang dibawa oleh darah, terhambat sampai ke jaringan tubuh yang membutuhkan. Hipertensi seringkali disebut sebagai pembunuh gelap (*silent killer*), karena termasuk penyakit yang mematikan tanpa disertai dengan gejala-gejalanya lebih dahulu sebagai peringatan bagi korbannya. Hipertensi adalah tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg (Bambang, 2001).

Hipertensi merupakan keadaan dimana tekanan darah menjadi naik dan bertahan pada tekanan tersebut meskipun sudah relaks. Hipertensi atau penyakit tekanan darah tinggi adalah suatu gangguan pada pembuluh darah yang mengakibatkan suplai oksigen dan nutrisi, yang dibawa oleh darah, terhambat sampai ke jaringan tubuh yang membutuhkan. Hipertensi seringkali disebut sebagai pembunuh gelap (*silent killer*), karena termasuk penyakit yang mematikan tanpa disertai dengan gejala-gejalanya lebih dahulu sebagai peringatan bagi korbannya (Rahajeng dan Tuminah, 2016). Hipertensi adalah tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg. Hipertensi merupakan keadaan dimana tekanan darah menjadi naik dan bertahan pada tekanan tersebut meskipun sudah relaks. Tekanan darah dihasilkan oleh kekuatan jantung ketika

memompa darah. Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan penyakit kronik akibat desakan darah yang berlebihan dan hampir tidak konstan pada pembuluh arteri, berkaitan dengan meningkatnya tekanan pada arterial sistemik, baik diastolik maupun sistolik, atau bahkan keduanya secara terus-menerus (Sustrani,2004).

2.1.2 Etiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan kondisi medis yang beragam. Pada kebanyakan pasien, etiologi patofisiologinya tidak diketahui (hipertensi primer atau sekunder). Hipertensi primer ini tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikontrol. Kelompok lain dari populasi dengan presentase rendah mempunyai penyebab yang khusus, dikenal hipertensi sekunder. Banyak penyebab hipertensi sekunder, baik endogen maupun eksogen. Bila penyebab hipertensi sekunder dapat diidentifikasi, hipertensi pada pasien-pasien ini dapat disembuhkan secara potensial (Depkes, 2003).

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan anjing yang cukup dominan. Diperkirakan satu dari tiga anjing dewasa menderita penyakit anjing yang satu ini. Sayangnya banyak pemilik anjing yang tidak menyadari bahwa penyakit yang banyak diderita manusia ini juga banyak terjadi pada anjing. Meskipun sama-sama merujuk pada tekanan darah yang lebih tinggi dari yang seharusnya, penyebab hipertensi pada anjing berbeda dengan penyebab hipertensi pada manusia. Secara medis dikenal dua macam hipertensi.

Hipertensi primer adalah kondisi dimana tingginya tekanan darah yang tanpa dipicu permasalahan lain. Sementara itu hipertensi sekunder adalah kondisi dimana tingginya tekanan darah merupakan akibat dari gangguan lain. Hipertensi pada hewan yang terjadi adalah hipertensi sekunder, hipertensi muncul sebagai akibat dari gangguan lainnya. Perbedaan antara hipertensi pada manusia dan anjing adalah pada anjing hipertensi disebabkan oleh masalah lain. Beberapa masalah kesehatan anjing yang sering menjadi penyebab hipertensi diantaranya masalah pada ginjal, diabetes, kanker pada kelenjar adrenalin, penyakit yang berhubungan dengan sistem endokrin, serta gangguan pada otak dan sistem syaraf. Gejala hipertensi pada anjing biasanya dapat muncul secara fisik seperti kehilangan keseimbangan bahkan pingsan, maupun secara psikis seperti gelisah dan susah tidur. Lebih jauh hipertensi pada anjing dapat menyebabkan kejang, depresi, bahkan kebutaan. Hipertensi dapat mengakibatkan kejang, kebutaan, bahkan dapat mengakibatkan kerusakan.

2.1.3 Patofisiologi Hipertensi

Hipertensi dibagi 2, yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer (esensial) adalah hipertensi yang hingga sekarang tidak jelas penyebabnya. Interaksi faktor genetik dengan lingkungan yang rumit kemudian dihubungkan oleh mediator neuro-hormonal merupakan ciri dari hipertensi esensial. Sejauh ini hipertensi primer disebabkan oleh peningkatan aktivitas sistem rennin-angiotensin-aldosteron, sistem syaraf simpatis, gangguan transport garam dan interaksi

yang kompleks antara resistensi insulin dengan fungsi endotel (Brashers, 2008).

Berbeda dengan hipertensi primer, hipertensi sekunder lebih jelas penyebabnya, yaitu karena adanya penyakit atau gangguan tertentu. Contohnya, penyakit renovaskular yang terjadi karena aterosklerosis yang menyebabkan penyempitan arteri renalis dikarenakan berkurangnya perfusi ginjal. Selain itu ada juga hipertensi akibat peningkatan volume darah (Gray, 2005).

Peningkatan tekanan, termasuk hipertropi ventrikel kiri dan retinopati adalah beberapa tanda-tanda dari hipertensi. Selain itu, hipertensi dengan komplikasi aterosklerosis akan menyebabkan *arterial bruits*, khususnya pada karotid dan arteri femoral (Lilly, 2007). Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *Angiotensin I Converting Enzyme* (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormone antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Meningkatnya ADH, sangat sedikit

urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolaritasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah.

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume tekanan darah. Patogenesis dari hipertensi esensial merupakan multifaktorial dan sangat kompleks. Faktor-faktor tersebut merubah fungsi tekanan darah terhadap perfusi jaringan yang adekuat meliputi mediator hormon, latihan vaskuler, volume sirkulasi darah, kaliber vaskuler, viskositas darah, curah jantung, elastisitas pembuluh darah dan stimulasi neural. Patogenesis hipertensi esensial dapat dipicu oleh beberapa faktor meliputi faktor genetik, asupan garam dalam diet, tingkat stress dapat berinteraksi untuk memunculkan gejala hipertensi (Guyton and Hall 2011).

Akibat yang ditimbulkan dari penyakit hipertensi antara lain penyempitan arteri yang membawa darah dan oksigen ke otak, hal ini disebabkan karena jaringan otak kekurangan oksigen akibat penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah otak dan akan mengakibatkan kematian pada

bagian otak yang kemudian dapat menimbulkan stroke. Komplikasi lain yaitu rasa sakit ketika berjalan kerusakan pada ginjal dan kerusakan pada organ mata yang dapat mengakibatkan kebutaan (Guyton and Hall, 2011).

2.1.4 Pengobatan Hipertensi

Secara keseluruhan tujuan penanganan hipertensi adalah mengurangi morbiditas dan kematian. Target nilai tekanan darahnya adalah kurang dari 140/90 untuk hipertensi tidak komplikasi dan kurang dari 130/80 untuk penderita diabetes mellitus serta ginjal kronik. Tekanan darah sistol merupakan indikasi, yang baik untuk resiko kardiovaskular daripada tekanan darah diastol dan seharusnya dijadikan tanda klinik primer dalam mengontrol hipertensi (Goodman and Gilman, 2008).

- a. Penderita prehipertensi dan hipertensi sebaiknya dianjurkan untuk memodifikasi gaya hidup, termasuk penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, melakukan perencanaan diet makanan menurut DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), mengurangi asupan natrium hingga lebih kecil sama dengan 2,4 g/hari (6 g/hari NaCl), melakukan aktivitas fisik, mengurangi konsumsi alkohol dan menghentikan kebiasaan merokok.
- b. Pemilihan obat tergantung pada derajat meningkatnya tekanan darah dan adanya indikasi penyerta. Sebagian penderita hipertensi tahap 1 sebaiknya terapi diawali dengan diuretik tiazid. Penderita hipertensi tahap 2 pada umumnya diberikan terapi kombinasi dengan satu obat golongan diuretik tiazid. Obat-obat yang biasanya dikombinasi dengan tiazid adalah β

blocker, inhibitor *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE), *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB).

2.1.5 Peran Garam Pada Hipertensi

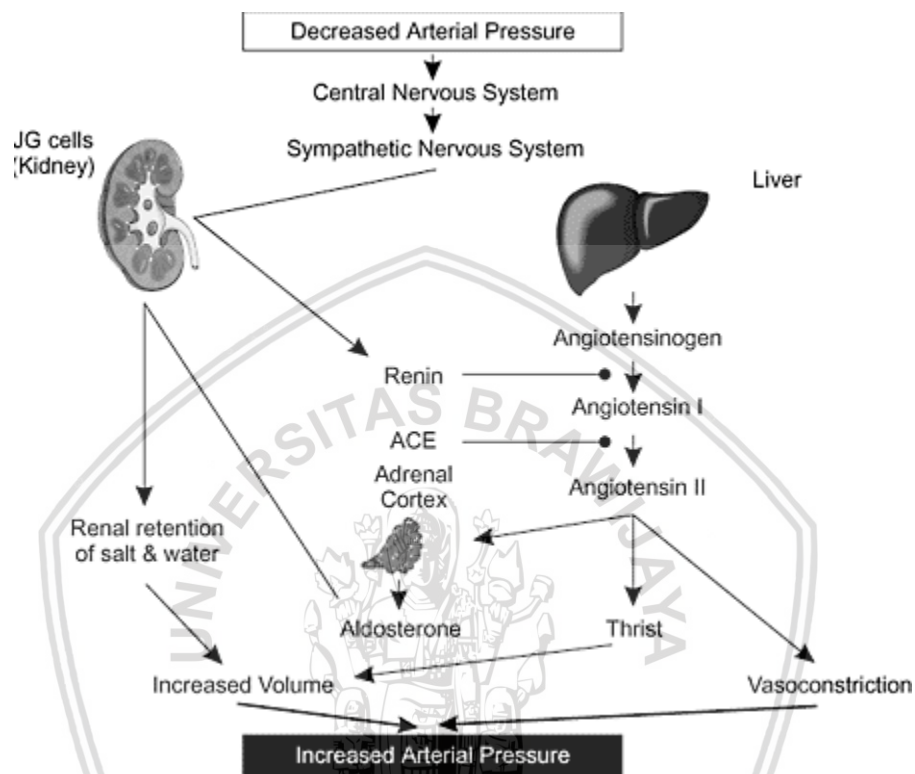
Penelitian menunjukkan bahwa kenaikan asupan garam sepertinya lebih berperan dalam meningkatkan tekanan arteri daripada kenaikan asupan air. Penyebabnya adalah karena air secara normal dieksresikan dengan mudah. Penumpukan garam dalam tubuh secara tidak langsung meningkatkan volume cairan ekstraseluler karena :

- a. Bila didalam tubuh terdapat kelebihan garam, osmolaritas cairan tubuh akan meningkat dan keadaan ini selanjutnya merangsang pusat haus, yang membuat seseorang lebih banyak minum untuk mengencerkan garam ekstraseluler kembali ke konsentrasi normal. Hal ini akan meningkatkan volume cairan ekstraseluler.
- b. Kenaikan osmolaritas cairan ekstraseluler merangsang mekanisme sekresi kelenar hipotalamus-hipofise posterior untuk mensekresikan lebih banyak hormon antidiuretik. Hormon antidiuretik kemudian menyebabkan ginjal mereabsorpsi air dalam jumlah besar dari cairan tubulus ginjal sebelum diekskresikan sebagai urin, dengan demikian mengurangi volume urin sewaktu ada peningkatan volume cairan ekstraselular (Guyton and Hall, 2011).

2.1.6 Mekanisme Sistem Renin-Angiotensin Aldosteron Sistem (RAAS)

Ginjal mengontrol tekan darah melalui pengaturan volume cairan ekstraseluler dan sekresi renin. Sistem *Renin-Angiotensin* merupakan sistem

endokrin yang penting dalam pengontrolan tekanan darah. Renin disekresi oleh apparatus junctaglomerulus ginjal sebagai respon *glomerulus underperfusion* atau penuruna asupan garam, ataupun respon dari sistem simpatetik (Gray, 2005).



Gambar 2.1 Skema sistem renin-angiotensin(Mealy *et al.*, 2001)

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I-converting enzyme* (ACE). ACE memegang peranan fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi hati, yang oleh hormon renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi *angiotensin I* (dekapeptida yang tidak aktif). Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II (oktapeptida yang sangat aktif). Angiotensin II berpotensi besar

meningkatkan tekanan darah karena bersifat sebagai *vasoconstrictor* melalui dua jalur, yaitu :

- a. Meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang disekresikan ke luar tubuh (antidiuresis) sehingga urin menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkan, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya volume darah meningkat sehingga meningkatkan tekanan darah.
- b. Menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang berperan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Gray, 2005).

1.1.7 Metode Pengukuran Tekanan Darah Pada Hewan

Pengukuran tekanan darah dapat dilakukan pada tikus hipertensi spontan atau hipertensi buatan. Pengukuran tekanan darah dengan cara Tail Cuff method menggunakan alat blood pressure analyzer. Metode ini memungkinkan peneliti untuk mengetahui tekanan darah sistolik dan diastolik. Prinsip kerja pengukuran tekanan darah adalah Cuff

digelembungkan sampai mencapai tekanan darah diatas 33 tekanan darah sistolik, sehingga nadi menghilang kemudian tekanan cuff dikurangi perlahan-lahan. Pada saat tekanan darah mencapai di bawah tekanan sistolik nadi akan muncul kembali. Cara pengukuran ini sesuai dengan cara pengukuran tekanan darah menggunakan sphigmomanometer pada manusia. Pengukuran tekanan darah pada metode Tail Cuff selain digunakan pada tikus juga dapat digunakan pada mencit, anjing, dan primata kecil (Ngatidjan, 2006).

2.2 Hewan Model Hipertensi Hasil Induksi DOCA-Salt

Penelitian yang dilakukan di laboratorium untuk mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang kesehatan memerlukan hewan coba. Tikus putih (*Rattus novergicus*) merupakan salah satu hewan coba model eksperimental yang banyak digunakan untuk penelitian laboratotik. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan sudah umum digunakan untuk penelitian pada bagian sistem sirkulasi karena memiliki keunggulan yaitu kadar asam amino dan sistem metabolisme yang hampir menyerupai mamalia lain sehingga mempermudah dalam dilakukannya penelitian (Miller *et al.*, 2011). Klasifikasi nama ilmiah pada tikus putih *Rattus norvegicus* yang digunakan dalam penelitian menurut Malole dan Pramono (1989), adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

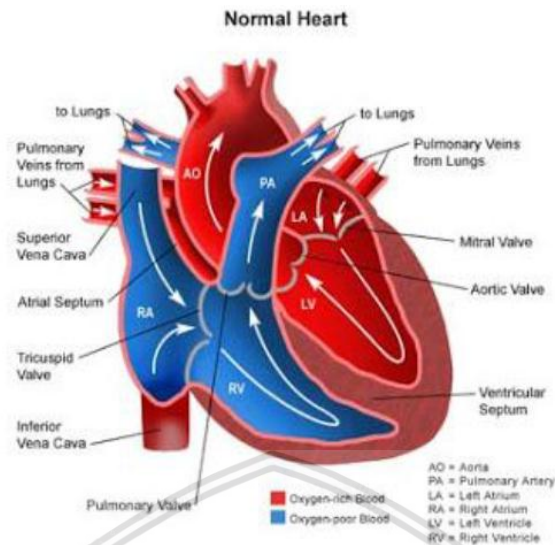
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

Hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) telah dilaporkan dapat digunakan untuk studi mekanisme kerusakan ginjal dan perbaikan fungsi ginjal dengan melakukan obstruksi unilateral. *Rattus norvegicus* pernah digunakan oleh Widyanti dkk., (2014) dalam penelitian hewan model hipertensi.

2.3 Organ Jantung

2.3.1 Anatomi Jantung

Jantung adalah organ otot yang berongga dan berukuran sebesar kepalan tangan. Fungsi utama jantung adalah memompa darah ke pembuluh darah dengan kontraksi ritmik dan berulang. Jantung normal terdiri dari empat ruang, 2 ruang jantung atas dinamakan atrium dan 2 ruang jantung di bawahnya dinamakan ventrikel, yang berfungsi sebagai pompa. Dinding yang memisahkan kedua atrium dan ventrikel menjadi bagian kanan dan kiri dinamakan septum.



Gambar 2.2 Jantung normal dan sirkulasinya (Mescher, 2010).

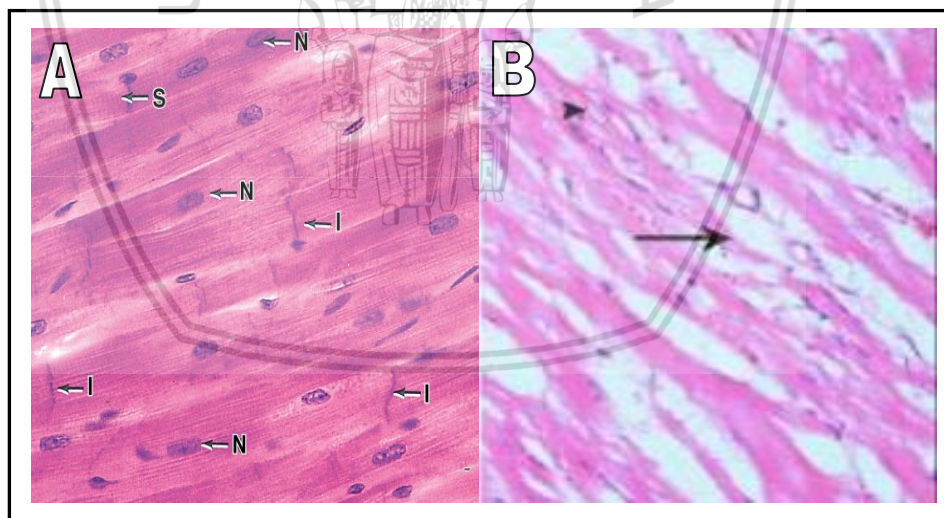
Batas-batas jantung:

- Kanan : vena cava superior (VCS), atrium kanan, vena cava inferior (VCI)
- Kiri : ujung ventrikel kiri
- Anterior : atrium kanan, ventrikel kanan, sebagian kecil ventrikel kiri
- Posterior : atrium kiri, 4 vena pulmonalis
- Inferior : ventrikel kanan yang terletak hampir horizontal sepanjang diafragma sampai apeks jantung
- Superior : apendiks atrium kiri

Darah dipompakan melalui semua ruang jantung dengan bantuan keempat katup yang mencegah agar darah tidak kembali ke belakang dan menjaga agar darah tersebut mengalir ke tempat yang dituju. Keempat katup ini adalah katup trikuspid yang terletak di antara atrium kanan dan ventrikel kanan, katup pulmonal, terletak di antara ventrikel kanan dan arteri pulmonal, katup mitral yang terletak di antara atrium kiri dan ventrikel kiri

dan katup aorta, terletak di antara ventrikel kiri dan aorta. Katup mitral memiliki 2 daun (leaflet), yaitu leaflet anterior dan posterior. Katup lainnya memiliki tiga daun (leaflet).

Jantung terletak dalam ruang mediastinum rongga thorax, yaitu diantara pulmo. Jantung memiliki empat ruang, yaitu atrium dexter, atrium sinister, ventrikel dexter dan ventrikel sinister. Atrium dexter berfungsi sebagai penampungdarah dari seluruh tubuh dan mengalirkannya ke ventrikel dexter, selanjutnya ventrikel dexter memompakan darah ke pulmo. Atrium sinister berfungsi menerima darah dari pulmo dan mengalirkan darah tersebut ke ventrikel sinister. Ventrikel sinister berfungsi untuk memompakan darah ke seluruh tubuh sehingga ventrikel sinister memiliki lapisan yang lebih tebal (Mescher, 2010).



Gambar 2.3 Gambaran histologi normal miokardium jantung (A) (Mescher, 2010) dan miokardium akibat *high fat high cholesterol diet* (B) (Hassan *et al.*, 2012) dengan perbesaran 400x.

Keterangan : Histologi normal (A) : diskus interkalatus (I), sarkolema (S), dan nukleus (N).
Histologi abnormal (B) : tandah panah (➡) menunjukkan infiltrasi lemak di antara miosit.

Secara normal, jantung terdiri atas tiga lapisan yaitu epikardium, miokardium dan endokardium. Endokardium merupakan lapisan dalam yang terdiri atas jaringan endotel yang menutupi lapisan tipis jaringan ikat dan melapisi katup jantung (Faiz and Moffat, 2004). Endokardium terdiri atas tunika intima yang dilapisi oleh epitel squamous sederhana (endothelium), jaringan ikat dan otot polos. Lapisan kedua atau tunika media sebagai penyusun miokardium tersusun dari sel-sel jantung sebagaimana ditunjukkan **Gambar 2.3**, sedangkan epikardium terdiri dari membran serosa berupa jaringan ikat dan dilapisi oleh epitel squamous sederhana atau disebut mesothelium. Epikardium disebut juga sebagai tunika adventisia. Pada tunika adventisia terdapat beberapa pembuluh darah dan vasa vasorum (Parkurar and Bigbee, 2004). Selain ketiga lapisan penyusun dinding jantung tersebut, jantung dilindungi dan dibungkus oleh jaringan ikat dan jaringan adiposa yang berfungsi untuk melindungi jantung dari friksi atau gesekan yang disebut sebagai perikardium atau pembungkus jantung (Mescher, 2010).

2.3.2 Fisiologi Jantung

Jantung dipersarafi aferen dan eferen yang keduanya sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Saraf parasimpatis berasal dari saraf vagus melalui preksus jantung. Serabut post ganglion pendek melewati nodus sinoatrial (SA) dan atrioventrikular (AV), serta hanya sedikit menyebar pada ventrikel. Saraf simpatis berasal dari trunkus toraksik dan servikal atas, mensuplai kedua atrium dan ventrikel. Walaupun jantung tidak mempunyai persarafan

somatik, stimulasi aferen vagal dapat mencapai tingkat kesadaran dan dipersepsi sebagai nyeri. Suplai darah jantung berasal dari arteri koronaria. Arteri koroner kanan berasal dari sinus aorta anterior, melewati diantara trunkus pulmonalis dan apendiks atrium kanan, turun ke lekukan A-V kanan sampai mencapai lekukan interventrikuler posterior. Pada 85% pasien arteri berlanjut sebagai arteri posterior desenden atau Posterior Decenden Artery (PDA) disebut dominan kanan. Arteri koroner kiri berasal dari sinus aorta posterior kiri dan terbagi menjadi arteri anterior desenden kiri atau Left Anterior Descenden (LAD) interventrikuler dan sirkumfleks. LAD turun di anterior dan inferior ke apeks jantung. Mayoritas darah vena terdrainase melalui sinus koronarius ke atrium kanan. Sinus koronarius bermuara ke sinus venosus sistemik pada atrium kanan, secara morfologi berhubungan dengan atrium kiri, berjalan dalam celah atrioventrikuler.

Fisiologi Jantung Jantung dapat dianggap sebagai 2 bagian pompa yang terpisah terkait fungsinya sebagai pompa darah. Masing-masing terdiri dari satu atrium-ventrikel kiri dan kanan. Berdasarkan sirkulasi dari kedua bagian pompa jantung tersebut, pompa kanan berfungsi untuk sirkulasi paru sedangkan bagian pompa jantung yang kiri berperan dalam sirkulasi sistemik untuk seluruh tubuh. Kedua jenis sirkulasi yang dilakukan oleh jantung ini adalah suatu proses yang berkesinambungan dan berkaitan sangat erat untuk asupan oksigen manusia demi kelangsungan hidupnya.

Ada 5 pembuluh darah mayor yang mengalirkan darah dari dan ke jantung. Vena cava inferior dan vena cava superior mengumpulkan darah dari

sirkulasi vena (disebut darah biru) dan mengalirkan darah biru tersebut ke jantung sebelah kanan. Darah masuk ke atrium kanan, dan melalui katup trikuspid menuju ventrikel kanan, kemudian ke paru-paru melalui katup pulmonal. Darah yang biru tersebut melepaskan karbondioksida, mengalami oksigenasi di paru-paru, selanjutnya darah ini menjadi berwarna merah. Darah merah ini kemudian menuju atrium kiri melalui keempat vena pulmonalis. Dari atrium kiri, darah mengalir ke ventrikel kiri melalui katup mitral dan selanjutnya dipompakan ke aorta.

Tekanan arteri yang dihasilkan dari kontraksi ventrikel kiri, dinamakan tekanan darah sistolik. Setelah ventrikel kiri berkontraksi maksimal, ventrikel ini mulai mengalami relaksasi dan darah dari atrium kiri akan mengalir ke ventrikel ini. Tekanan dalam arteri akan segera turun saat ventrikel terisi darah. Tekanan ini selanjutnya dinamakan tekanan darah diastolik. Kedua atrium berkontraksi secara bersamaan, begitu pula dengan kedua ventrikel.

2.4 Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.)

Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) merupakan salah satu jenis ubi jalar yang banyak ditemui di Indonesia selain berwarna putih, kuning dan merah. Ubi jalar ungu jenis *Ipomoea batatas* L. memiliki warna yang ungu yang cukup pekat pada daging ubinya sehingga banyak menarik perhatian. Dalam sistematika (taksonomi) tumbuhan, tanaman ubi jalar dapat di klasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Convolvulales

Famili : Convolvulaceae

Genus : Ipomoea

Spesies : *Ipomoea batatas* L.

Ubi jalar ungu telah dikembangkan di berbagai negara seiring dengan semakin berkembangnya permintaan pasar terhadap makanan sehat. Ubi jalar ungu seperti jenis Yamagawamurasaki dan Ayamurasaki telah dikembangkan di Jepang dan dipergunakan di berbagai produk-produk komersial juga sebagai pewarna alami pangan contohnya pada pengolahan mie, jus, roti, selai dan minuman fermentasi (Truong *et al.*, 2012).



Gambar 2.4 Tanaman Ubi Jalar Ungu

2.4.1 Kandungan Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.)

Nutrisi yang terkandung di dalam ubi jalar ungu adalah vitamin A, C, serat pangan, zat besi, potasium dan protein (Mais, 2008). Indonesia sebagai negara yang cocok untuk ditanami ubi jalar ungu mengalami

peningkatan dalam penanaman ubi jalar ungu. Sentra penanaman ubi jalar ungu tersebar di Pandeglang (Banten), Malang dan Banyuwangi (Jawa Timur), Sleman (Yogyakarta), dan jalur pantura Jawa mulai Subang (Jawa Barat) hingga Brebes, Tegal, hingga Pemalang (Jawa Tengah).

Produktivitas ubijalar ungu lebih rendah daripada ubijalar kuning. Namun, petani memilih untuk terus menanam karena harga jual ubi jalar ungu lebih tinggi Rp500-Rp1.000 per kg daripada ubi jalar kuning. Produksi ubi jalar selama kurun waktu 5 tahun cenderung meningkat rata-rata 6,78 % per tahun dari 1,8 juta ton pada tahun 2008 menjadi 2,4 juta ton pada tahun 2012, sedangkan laju peningkatan produktivitas sedikit dibawah angka laju produksi yaitu mencapai 5,85 % per tahun, namun laju pertumbuhan luas panennya baru mencapai 0,89 % per tahun (Mais, 2008).

Warna ungu dari ubi jalar ungu berasal dari pigmen alami yang terkandung di dalamnya. Pigmen hidrofilik antosianin termasuk golongan flavonoid yang menjadi pewarna pada sebagian besar tanaman, yaitu warna biru, ungu dan merah. Hingga saat ini telah ditemukan 23 jenis pigmen antosianidin basis (aglikon) dan 6 yang umum ditemukan di tanaman adalah pelargonidin, cyanidin, peonidin, delphinidin, petunidin dan malvidin (Truong *et al.*, 2012).

2.4.2 Antosianin Pada Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.)

Kandungan antosianin yang tinggi di dalam umbi akarnya yaitu antosianidin utamanya berupa sianidin dan peonidin. Konsentrasi antosianin inilah yang menyebabkan beberapa jenis ubi ungu mempunyai gradasi warna

ungu yang berbeda. Ubi jalar ungu yang berbeda kultivar memiliki kandungan antosianin yang berbeda pula. Antosianin memberikan efek kesehatan yang sangat baik yaitu sebagai antioksidan dan antikanker karena defisiensi elektron pada struktur kimianya sehingga bersifat reaktif menangkal radikal bebas (Jiao *et al.*, 2012).

Antosianin yang diekstrak dari ubi jalar ungu juga dapat menangkal secara signifikan pembentukan peroksida lemak. Pada penelitian terhadap ekstrak ubi jalar ungu telah ditemukan sebanyak 16 jenis antosianin dengan menggunakan teknik HPLC-DAD (Jiao *et al.*, 2012). Antosianin dapat terdegradasi karena beberapa faktor yaitu: pH, suhu, struktur, cahaya, oksigen, pelarut, enzim dan ion logam. Mais (2008) melaporkan bahwa antosianin ubi jalar ungu berfungsi sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan dari antosianin ubi jalar ungu dihitung menggunakan metode DPPH (α -diphenyl- β -picrilhydrazyl). Metode ini didasarkan kepada reaksi pemberian ion hidrogen dari bahan pangan yang mengandung antioksidan sehingga mengurangi warna ungu DPPH-radikal bebas, menjadi DPPH-H warna kuning yang tidak lagi bersifat radikal bebas (Jiao *et al.*, 2012).

Pengurangan jumlah absorpsi DPPH (yang diukur menggunakan panjang gelombang 517 nm) menunjukkan kemampuan anti radikal bebas bahan pangan sumber antioksidan (Jiao *et al.*, 2012). Tingkatan suhu dan lama pemanasan memiliki pengaruh yang kuat pada stabilitas antosianin Truong *et al.*, (2012) melaporkan bahwa perlakuan suhu tinggi yaitu blanching (95°C selama 3 menit) yang dikombinasi dengan pasteurisasi

dalam pengolahan buah blueberry menjadi puree mengakibatkan hilangnya 43 % total antosianin monomer akan tetapi nilai warna polimer ternyata meningkat dari 1% sampai 12 % , dibandingkan dengan tingkat asli yang ditemukan di buah segar. Jiao *et al.* (2012) memaparkan bahwa aktivitas antioksidan tepung ubi jalar ungu mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan konsentrasi yang diujikan pada metode DPPH-radikal bebas. Yudiono (2011) memaparkan bahwa aktivitas antioksidan ubi jalar ungu adalah 72,64%.

2.5 Interleukin 1 beta (IL-1 β)

Interleukin 1 beta (IL-1 β) merupakan sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh neutrofil, sel NK, monosit, makrofag (Giraldo *et al.*, 2013) selain itu berperan terutama dalam imunitas non spesifik dan spesifik selular. IL-1 β disebut interferon tipe II yang diproduksi oleh sel Th1 dan sel NK. IL-1 β merupakan aktivator utama makrofag. Aktivitas ini mengaktifkan makrofag untuk melawan patogen intraseluler yang invasif. IL-1 β secara langsung menginduksi sintesis enzim yang berperan pada *respiratory burst*, sehingga makrofag dapat membunuh mikroba yang ditelannya. IL-1 β meningkatkan reseptor untuk IgG (Fc γ RI) pada permukaan makrofag sehingga disebut MAC (Baratawidjaja dan Rengganis, 2011). Menurut Abbas *et al.*, (2007) fungsi IL-1 β yang lain dalam mengatur respon imun yaitu :

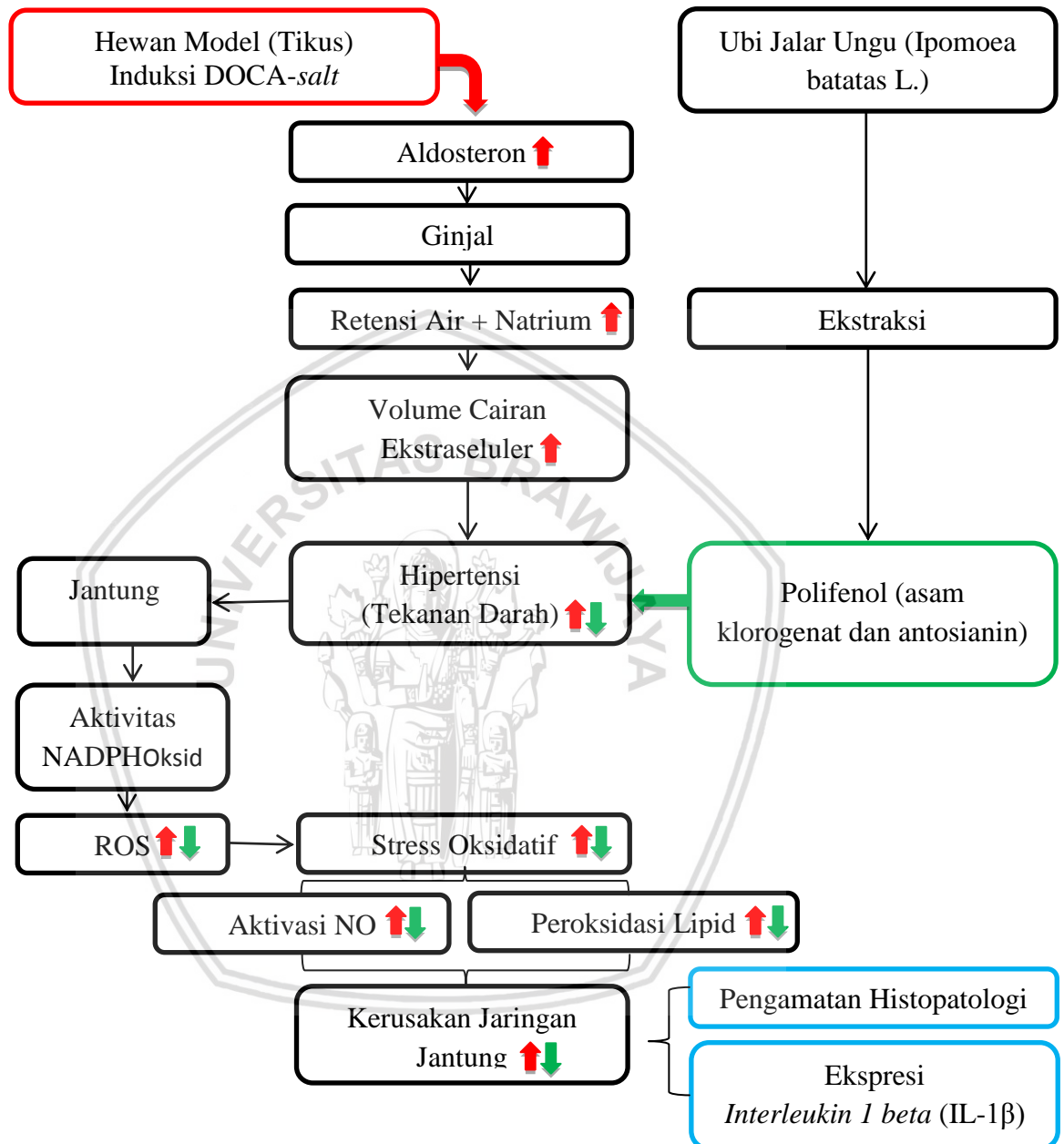
- a. IL-1 β meningkatkan diferensiasi sel CD4⁺ naif ke subset sel TH1 dan mencegah proliferasi sel Th2 dan merangsang sel B untuk meningkatkan *class switching* untuk menghasilkan IgG2a dan IgG3,

- tetapi menghambat *class switching* yang menghasilkan IgG1 dan IgE.
- b. IL-1 β meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I, dan juga ekspresi MHC kelas II pada beberapa jenis sel. Dengan demikian, IL-1 β berperan penting pada fase pengenalan respon imun.
 - c. Mengaktivasi neutrofil.
 - d. Merupakan aktivator sel endotel, meningkatkan adhesi sel T CD4⁺ dan perubahan morfologik yang memudahkan ekstrasvasasi limfosit.
 - e. Bersama dengan IL-2, IL-1 β merupakan aktivator CTL.

Dampak akhir dari semua aktivitas tersebut adalah meningkatnya reaksi inflamasi yang penuh dengan makrofag, dan menghambat reaksi eosinofil yang bergantung pada IgE. Dengan demikian IL-1 β mempunyai peran sentral pada pertahanan tubuh terhadap infeksi kuman dan parasit intrasel, virus serta jamur.

BAB III KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Keterangan :

: Induksi DOCA-salt



: Terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu



: Variabel yang diamati



: Efek peningkatan setelah induksi



: Efek penurunan setelah terapi

Hewan model hipertensi dapat dibuat melalui induksi *Deoxycorticosterone Acetate* (DOCA-salt). DOCA-salt adalah suatu mineralkortikoid yang dapat meningkatkan konsentrasi aldosteron dalam tubuh. Naiknya konsentrasi aldosteron akan menyebabkan ginjal mengalami retensi natrium dan air pada tubulus ginjal diikuti dengan peningkatan volume cairan ekstraseluler yang akan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah atau hipertensi. Kenaikan aldosteron akan memicu terjadinya stress oksidatif melalui mekanisme aktivasi NADPH oksidase. (NOX) yang memiliki peran besar pada pembentukan ROS (*radical oxygen species*) pada penyakit – penyakit kardiovaskular melalui produksi superoksida (O_2^-).

NADPH oksidase akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotelial vaskular, apoptosis dan inflamasi. Adanya kenaikan tekanan darah serta hipertrofi pada jantung merupakan salah satu penanda utama hewan model hipertensi yang diinduksi oleh DOCA-salt (Iyer *et al.*, 2010). Peningkatan produksi ROS dalam jumlah besar akan dapat memacu terjadinya kerusakan pada bagian-bagian sel, salah satunya adalah peroksidasi lipid yang ditunjukkan dengan meningkatnya

kadar MDA pada jaringan. Tingginya konsentrasi radikal superoksida (O_2^-) dalam tubuh akan menyebabkan terjadinya penurunan konsentrasi senyawa NO (*Nitrous Oxide*), yang dibentuk via endothelial NOS dan memiliki sifat sebagai vasodilator alami, sehingga terjadi kenaikan tekanan darah dan akan membahayakan bagi kesehatan tubuh. Aktivitas jantung yang berlebihan akibat dari hipertensi akan menyebabkan terjadinya hipetrofi pada ventrikel kiri jantung sebagai bentuk adaptasi, adanya aktivitas tersebut akan mengaktifasi IL-1 β yang merupakan aktivator utama makrofag untuk melawan patogen intraseluler yang invasif.

Umbi ubi jalar ungu merupakan salah satu tanaman yang bermanfaat dalam menurunkan tekanan darah karena mengandung antosianin yang merupakan antioksidan dan dapat mempertahankan fungsi endotel. Antosianin pada ubi jalar ungu tersebut mampu mengurangi kerusakan yang ditimbulkan oleh peradangan akibat radikal bebas. Senyawa antosianin yang terdapat pada ubi jalar diketahui berfungsi sebagai antioksidan dan antihiperglikemik. Ubi jalar ungu dengan efek antioksidannya menghalangi reactive oxygen spesies (ROS) yang merusak dinding sel sehingga menyebabkan kebocoran pada membran permeabel seluler. Struktur fenolik antosianin bertanggung jawab dalam efek antioksidannya, yaitu gugus hidroksil pada posisi 3 dari cincin C dan posisi 3', 4', 5' dari cincin B. Sebagai antioksidan, antosianin bekerja sebagai scavenger ROS seperti superoksid (O_2^-), singlet oksigen (1O_2), peroksida (ROO^-), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil ($OH\cdot$) (Wang and Stoner 2008).

Administrasi antosianin dapat menurunkan aktivasi faktor transkripsi NFkB dan menurunkan ekspresi beberapa sitokin seperti IL 1 beta dan mediator proinflamasi (Karlsen et al., 2007). Untuk membuktikan dugaan tersebut, dilakukan penelitian pada tikus hipertensi yang diinduksi dengan DOCA-salt.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) sebagai terapi anti hipertensi alternatif. Dimana pada penelitian ini, diamati gambaran histopatologi dari jantung tikus model hipertensi induksi DOCA-salt baik sebelum maupun sesudah dilakukan terapi dengan ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*). Selain itu, diamati pula perubahan ekspresi *Interleukin 1 beta* tikus sebelum dan sesudah dilakukan terapi, sehingga dapat diketahui potensi dari penggunaan ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) sebagai antihipertensi.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan konsep penelitian ini, maka hipotesis yang dapat diajukan adalah sebagai berikut :

1. Ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) dapat menurunkan ekspresi IL-1 β tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DOCA-salt.
2. Ekstrak ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) dapat memperbaiki histopatologi jantung tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi DOCA-salt.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret 2017 – September 2017 bertempat di Animal Disease Diagnostic Laboratory (ADD Lab) Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Laboratorium Biokimia Fakultas MIPA Universitas Brawijaya, Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.2 Bahan Penelitian

4.2.1 Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang berusia 10-12 minggu. Pemeliharaan hewan coba dilakukan didalam kandang berupa bak plastik dengan tutup kawat beralas sekam yang ditempatkan di Laboratorium Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya Malang. Setiap pagi diberi pakan ransum dan minum secara *ad libitum*.

4.2.2 Alat dan Bahan Penelitian

4.2.2.1 Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: kandang tikus, botol minum tikus, sekam, tempat makan tikus, alat sonde, *dissecting set*, papan bedah, sarung tangan, spuit 3 cc, *microtube*, timbangan digital, gelas ukur, penangas air, pengaduk kaca, gelas objek, *cover glass*, mikroskop cahaya (Olympus BX51), kamera digital, tabung

reaksi, *appendorf micropipette* ukuran 10-100 μL , pipet 10 μL , 200 μL , 1000 μL (Nichipet EX) fotometer, karet *bulb*, bunsen, tempat organ, *cover glass*, kertas saring, *box* pakan, *autoclave*, *disposablesyringe*, *timer*, dan lemari pendingin.

4.2.2.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : ubi jalar ungu, hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar berat 150 – 200 gram sebanyak 20 ekor, pakan komersial (Comffed AD II), air minum RO, Etanol absolut (Merck), Aquades, *deoxycorticosterone acetate* (DOCA) (Sigma-Aldrich), minyak jagung, NaCl (Merck), larutan *phosphate buffer saline* (PBS), larutan *paraformaldehid* (PFA), larutan standar MDA (Sigma-Aldrich), *tri-cloro-acetic acid* (TCA) (MP Biomedical), HCl (Merck), NaOH (Merck), larutan Xylol, kloroform (Merck), staining kit (DAKO).

4.3 Tahapan Penelitian

4.3.1 Penetapan Sampel Penelitian

Kriteria inklusi hewan model adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar*, jenis kelamin jantan, umur 12 minggu, berat badan antara 150-200 gram, kondisi sehat (berambut cerah, aktivitas baik, tidak ada abnormalitas anatomis, dan nafsu makan baik), lulus proses sertifikasi layak etik penelitian oleh KEP No: 724-KEP-UB, dan belum pernah digunakan penelitian.

4.3.2 Pembagian Kelompok Penelitian

Tikus yang digunakan sebanyak 20 ekor, dimana terbagi menjadi 4 kelompok perlakuan dan masing-masing perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus. Pembagian kelompok sebagai berikut:

Kelompok	Keterangan
P1 (Kontrol negatif)	Perlakuan kontrol tikus normal
P2 (Kontrol positif)	Perlakuan kontrol dibuat menjadi hipertensi
P3	Perlakuan dibuat hipertensi dan diberi terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (<i>Ipomoea batatas L.</i>) dengan dosis 200 mg/kg BB
P4	Perlakuan dibuat hipertensi dan diberi terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (<i>Ipomoea batatas L.</i>) dengan dosis 400 mg/kg BB

Banyaknya hewan model yang diperlukan dalam penelitian dapat dihitung dengan menggunakan rumus $p(n-1) \geq 15$ (Kusriningrum, 2008).

Sehingga :

$$p(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 20$$

$$n \geq 5$$

Keterangan :

p = jumlah perlakuan

n = jumlah minimal ulangan yang diperlukan

Berdasarkan hasil perhitungan diatas, untuk empat kelompok perlakuan diperlukan jumlah ulangan minimal lima kali ulangan dalam setiap kelompok. Penelitian ini menggunakan lima kali ulangan dalam setiap kelompok sehingga jumlah seluruh tikus yang diperlukan sebanyak 20 ekor. Selanjutnya dibagi dalam 4 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2.

4.3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental (*experiment design*) dengan menggunakan metode *Post test only control group design*, yaitu kegiatan percobaan (*experiment*) yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh yang timbul sebagai akibat dari adanya perlakuan tertentu. Dalam penelitian ini digunakan tikus putih jenis Wistar sebagai hewan coba, yang dibuat menjadi hipertensi. Tikus diberi induksi DOCA-salt sebanyak 20 mg/ kgBB sebanyak 5 kali injeksi pertama dalam 2 minggu pertama dan 10 20 mg/ kgBB sebanyak 5 kali injeksi pertama dalam 2 minggu terakhir

4.3.4 Variabel Penelitian

Variabel yang diamati dari penelitian ini yaitu :

1. Variabel bebas:

- a. Hipertensi (induksi DOCA-salt sebanyak 20 mg/ kgBB sebanyak 5 kali injeksi pertama dalam 2 minggu pertama dan 10 mg/ kgBB sebanyak 5 kali injeksi pertama dalam 2 minggu terakhir).
- b. Ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*)

2. Variabel tergantung:

- a. Ekspresi IL-1 Beta dengan teknik immunohistokimia
- b. Gambaran histopatologi otot jantung

3. Variabel kendali:

- a. Umur, berat badan tikus, jenis kelamin, pakan, suhu kandang, suhu lingkungan, tekanan darah normal $\pm 140/100$ mmHg

4.4 Prosedur Kerja

4.4.1 Persiapan Hewan Model

Hewan model dibagi dalam empat kelompok perlakuan secara acak. Hewan model diadaptasikan dalam kandang kelompok selama tujuh hari sebelum perlakuan. Hewan model diberi ransumpakan basal dengan komposisi disusun berdasarkan standar *Association of Analytical Communities* (AOAC) dalam Kusumawati (2013), yang mengandung karbohidrat, protein 10%, lemak 3%, vitamin, dan air 12%. Tikus yang digunakan adalah jenis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar* jantan dengan berat 150-200 gram dan berumur 10-12 minggu. Jumlah keseluruhan yang digunakan 20 ekor dan dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan masing-masing 5 ekor tikus.

Kebutuhan pakan bagi seekor tikus setiap harinya kurang lebih sebanyak 10% dari bobot tubuhnya jika pakan tersebut berupa pakan kering dan dapat ditingkatkan sampai 15% dari bobot tubuhnya jika pakan yang dikonsumsi berupa pakan basah. Kebutuhan minum seekor tikus setiap hari kira-kira 15-30 ml air. Jumlah ini dapat berkurang jika pakan yang dikonsumsi sudah banyak mengandung air. Tiap hari seekor tikus dewasa

makan antara 12 g sampai 20 g makanan. Tikus strain *wistar* memerlukan asupan makanan sebanyak 5 gram/100 gram berat badan dan konsumsi cairan 8-11 ml/gram berat badan dalam 24 jam (Malole dan Pramono, 1989).

Tikus dikandangkan dalam kandang yang berukuran 50 x 40 x 20 cm dengan jumlah sesuai dengan jumlah tikus yang digunakan. Kandang terbuat dari plastik dengan tutup dari rangka kawat. Kandang tikus berlokasi pada tempat yang bebas dari suara ribut dan terjaga dari asap serta polutan lainnya. Suhu optimum ruangan untuk tikus adalah 22-24°C dan kelembaban udara 50-60% dengan ventilasi yang cukup.

4.4.2 Prosedur Induksi DOCA-salt

Tikus (*Rattus norvegicus*) sebelum mendapat perlakuan, terlebih dahulu diadaptasikan dengan kondisi kandang dan pakan selama 1 minggu. Untuk pakan tikus, diberikan pakan standar AD II dengan kandungan kadar air 12%, protein kasar 15%, lemak kasar 3-7%, serat kasar 6%, abu maksimal 7%, kalsium 0,9-1,1% dan fosfor 0,6-0,9% serta larutan NaCl 2% (w/v) sebagai larutan air minum bagi tikus kelompok hipertensi ketika perlakuan induksi dengan DOCA-salt. Masa induksi DOCA-salt pada tikus dengan perlakuan hipertensi adalah 2 kali seminggu selama 5 minggu (10 kali injeksi). Untuk induksi DOCA-salt dilakukan secara injeksi subkutan bagian *cervical* dengan dosis 20 mg/kgBB sebanyak 5 kali injeksi pertama dan 10 mg/KgBB untuk 5 kali injeksi selanjutnya.

4.4.3 Pembuatan Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*)

Ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dibuat dengan prosedur sebagai berikut: Umbi ubi jalar ungu yang didapat dari petani di daerah Tabanan Bali, dicuci dengan air bersih kemudian dikupas kulitnya. Setelah dikupas ubi jalar ini dipotong-potong melintang dengan ketebalan 2-2,5 cm. Sebanyak 100 gram dan diekstrak secara maserasi dengan 1,5 L etanol 96%, maserasi dilakukan selama 2 hari. Ekstrak kemudian disaring konsetrat filtrat dengan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 40⁰C (± 2 jam). Ekstrak menjadi pekat dan kemudian dicuci dengan 100 ml *cloroform* sebanyak 3 kali dan *the upper layer (non-lipid fraction)*. Fraksi etanol diambil dan dikeringkan dengan gas N₂ menjadi ekstrak dengan berat konstan.

4.4.4 Pemberian Terapi dengan Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*)

Pemberian ekstrak etanol etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L.*) dilakukan dengan cara per oral menggunakan sonde lambung 1 kali sehari selama 4 minggu. Sonde lambung yang digunakan adalah spuit sonde ukuran 3 ml. Ekstrak etanol ubi alar ungu yang sudah disiapkan dimasukkan ke dalam spuit sonde ukuran 3 ml. Kemudian ekstrak etanol ubi jalar ungu diberikan pada hewan coba sebanyak 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB yang sebelumnya dilakukan pengenceran menggunakan aquades dan minyak jagung. Selanjutnya diberikan 1 ml per ekor tikus dengan dosis yang sudah ditentukan. Aquades digunakan untuk melarutkan senyawa polar dan sebagai pengencer (Jawi dkk., 2016).

4.4.5 Pengukuran Parameter Tekanan Darah Tikus Metode *Tail-Cuff*

Pengukuran tekanan darah tikus dilakukan menggunakan metode *tail-cuff* dengan bantuan alat *blood pressure analyzer*. Dimana akan diamati besarnya tekanan sistolik dan diastolik pada tikus menggunakan prinsip *sphigmomanometer* seperti pada manusia.

Alat *blood pressure analyzer*, *blood pressure analyzer*, terdiri atas dua bagian, yaitu *amplifier* untuk denyut tekanan darah yang diamati pada ekor tikus, dan yang kedua adalah *set recorder* untuk memproses data yang diperoleh. Hasil data yang diperoleh adalah berupa *print out* gambaran gelombang tekanan darah dan nilai tekanan darah secara digital. Berikut adalah prosedur pengukuran tekanan darah melalui metode *tail-cuff*: hewan coba dimasukkan terlebih dahulu ke dalam holder dan ditenangkan. Manset pengukur tekanan darah kemudian dipasang pada bagian ekor dan kemudian dilaksanakan pengukuran tekanan darah ketika tikus telah berada pada posisi tenang (Widyanti *et al.*, 2014).

4.4.6 Pengambilan Organ jantung Tikus

Langkah awal yang dilakukan untuk pengambilan jaringan sinovial yaitu dislokasi leher, kemudian diletakkan di atas meja bedah dengan posisi rebah dorsal dan keempat kaki anggota gerak difiksasi. Dilakukan pembedahan pada sendi lutut hewan coba dan langsung dimasukkan ke dalam larutan PFA 10% selanjutnya diberi label. Sampel diperiksa dengan metode imunohistokimia dan metode *Hematoxylin-Eosin* (HE) (Dabbs, 2014).

4.4.7 Pembuatan Preparat Jantung

Pembuatan preparat meliputi tahap dehidrasi dan infiltrasi, penjernihan (*Clearing*), infiltrasi parafin, dan penanaman jaringan (*Embedding*) serta *sectioning*. Dehidrasi dimaksudkan untuk mengeluarkan air dari dalam jaringan dengan menggunakan larutan etanol secara bertingkat dari konsentrasi 80% sampai dengan absolut berkisar antara 10 menit hingga 30 menit. Proses dehidrasi berjalan dalam kondisi teragitasi dan pada suhu 4°C. Proses infiltrasi menggunakan perbandingan larutan etanol absolute dan propylene oxide secara bertingkat hingga hanya menggunakan larutan propylene murni. Infiltrasi dilakukan dalam kondisi teragitasi dan pada suhu ruang selama 30 menit untuk setiap tahapannya. Penjernihan (*clearing*) bertujuan menggantikan tempat etanol dalam jaringan. Reagen yang dipergunakan adalah xylol.

Jaringan dipindahkan dari alkohol absolut III ke larutan penjernih (xylol). Penjernihan dilakukan dalam xylol I (1 jam), xylol II (1 jam), dan xylol III (30 menit pada suhu kamar dan 30 menit pada inkubator). Infiltrasi parafin bertujuan untuk menggantikan kedudukan dehidran dalam jaringan dan bahan penjernih dengan parafin cair. Jaringan dimasukkan dalam parafin cair I, parafin cair II, dan parafin cair III (masing-masing 1 jam di dalam oven). *Embedding* dilakukan dengan cetakan yang di dalamnya diisi parafin cair. Blok parafin yang sudah membeku tersebut dipasang pada mikrotom dan diatur agar posisinya sejajar dengan posisi pisau. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 4 μm . Pada awal pemotongan dilakukan

trimming karena jaringan yang terpotong masih belum sempurna. Sediaan disimpan pada inkubator dengan suhu 37°C selama semalam.

4.4.8 Pengukuran Ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β)

Pada pemeriksaan IL-1 β dengan imunohistokimia dipakai antibodi monoklonal anti IL-1 β untuk mengidentifikasi IL-1 β . Sediaan dideparafinisasi dengan *xylol* sebanyak 2 kali selama 5 menit, dimasukkan kedalam ethanol absolut sebanyak 3 kali berturut-turut dan ethanol bertingkat (95%, 90%, 80%, 70%) masing-masing selama 5 menit. berikutnya dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 3 kali dan dibloking dengan 3% H₂O₂ selama 20 menit. Langkah selanjutnya preparat dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 3 kali dan dibloking dengan BSA 1% dalam PBS selama 30 menit di suhu ruang, berikutnya dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 3 kali. Selanjutnya diinkubasi dengan antibodi primer antirabbit IL-1 β selama satu hari dengan suhu 4°C kemudian dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 3 kali dan ditetesi dengan antibodi sekunder antirabbit IgG rabbit dan diinkubasi selama 1 jam dalam suhu ruang.

Selanjutnya dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 3 kali dan ditetesi dengan SA-HRP (*Strept Avidin-Horseradish peroxidase*) dan diinkubasi selama 30-60 menit dalam suhu ruang. Kemudian dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 3 kali, dan ditetesi dengan cromogen DAB (*3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride*) selama 10-20 menit dalam suhu ruang. Kemudian dicuci dengan aquades selama 5

menit sebanyak 3 kali, selanjutnya dilakukan *counterstaining* dengan *Mayer Hemayoxylan* selama 5 menit pada suhu ruang. Kemudian dicuci dengan air mengalir dan dilanjutkan dengan aquades, preparat dikeringkan dan dilakukan *mounting* menggunakan *entellan* lalu ditutup dengan cover glass. Proses selanjutnya sediaan diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 100 kali dan 400 kali serta dilakukan penilaian dengan menghitung jumlah positif per lapangan perhitungan pada perbesaran 100 kali. Perhitungan dilakukan pada 4 lapang perhitungan (Dabbs, 2014)

4.4.9 Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) Preparat Histopatologi Jantung

Proses pewarnaan preparat histopatologi jantung menggunakan metode *Hematoxylin-Eosin* (HE) dimulai dengan deparafinasi preparat dengan memasukkan preparat ke dalam larutan xilol I, xylol II dan xilol alkohol masing-masing selama 5 menit. Preparat kemudian dilakukan rehidrasi dengan dimasukkan ke dalam alkohol bertingkat (95%, 90%, 80%, 70%) masing-masing secara berurutan selama 5 menit. Setelah itu, preparat akan diwarnai dengan dimasukkan ke dalam pewarna *hematoxylin* selama 10 menit.

Preparat kemudian dicuci menggunakan air selama 30 menit dan dibilas menggunakan aquades. Preparat kemudian dimasukkan ke dalam pewarna eosin selama 5 menit. Hasil preparat yang telah diwarnai kemudian direndam dalam aquades untuk menghilangkan sisa pewarnaan yang masih tertinggal. Kemudian preparat dilakukan dehidrasi dan dimasukkan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90% dan 95%) secara berurutan selama 5

menit dan kemudian *clearing* dengan dimasukkan pada xilol (Xilol-alkohol, xilol I dan xylol II) secara berurutan. Hasil preprat kemudian dikeringkan pada suhu runag dan dilakukan *mounting* dengan *coverglass*. Preprat dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) telah selesai dan siap untukndiamati dengan menggunakan mikroskop.

4.4.10 Pengamatan Preparat

Pengamatan preparat jantung dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya *Olympus* BX-51 dengan perbesaran 40x, 100x dan 400x. Preparat akan di fotomenggunakan kamera *Olympus* XC 10 dan ditampilkan pada monitor dengan menggunakan program *Olympus viewer for imaging applications* (OlyVIA).

4.4.11 Analisa Data

Pada penelitian ini, analisa data yang diperoleh dari perlakuan pengamatan imunohistokimia ekspresi IL-1 β menggunakan ANOVA dilengkapi dengan uji Tukey untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan. Analisa statistik dilakukan menggunakan software SPSS (*Statistical Package for Social Science*). Sedangkan untuk analisa gambaran histopatologi organ jantung dilakukan secara deskriptif dengan membandingkan kerusakan jaringan antar perlakuan.

BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Pengukuran Tekanan Darah Pada Tikus

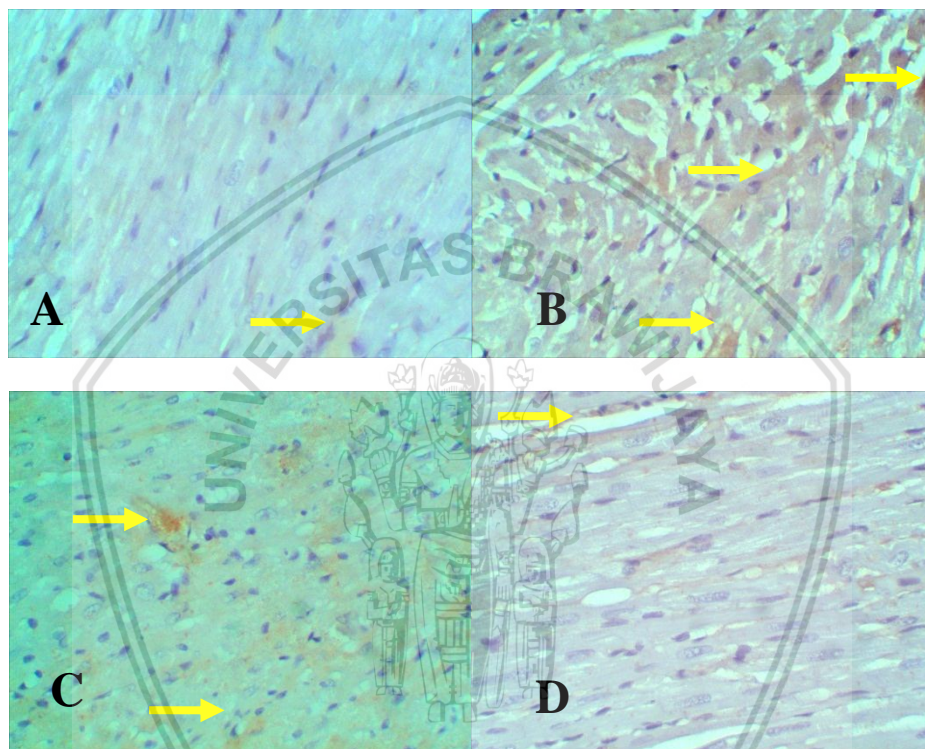
Kondisi tikus sebelum diberikan induksi DOCA-salt (kontrol negatif) yaitu memiliki tekanan darah sistol sebesar 114 mmHg dan tekanan darah diastol 82 mmHg, hal tersebut sesuai berdasarkan **Tabel 5.1** Kaplan *et al.* 2015, setelah tikus diinduksi DOCA-salt tekanan darah sistol meningkat sebesar 152 mmHg dan tekanan darah diastol sebesar 122 mmHg, untuk tekanan darah pada kelompok tikus hipertensi sebelum pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dengan dosis terapi 200 mg/kg BB memiliki tekanan darah sistolik sebesar 144 mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar 113 mmHg. Pada kelompok tikus hipertensi sebelum pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dengan dosis terapi 400 mg/kg BB memiliki penurunan, yaitu tekanan darah sistolik sebesar 122 mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar 85 mmHg (Lampiran 9). Berdasarkan data tersebut diketahui pada kelompok B, C dan D tikus sudah mengalami hipertensi.

Tabel 5.1 Klasifikasi Hipertensi Berdasarkan Tingginya Tekanan Darah (Kaplan *et al.*, 2015)

Klasifikasi	Tekanan Sistol (mmHg)	Tekanan Diastol(mmHg)
Normal	< 120	80
Prehipertensi	120 – 139	80 – 80
Hipertensi	> 140	90
Stage 1	140 – 159	90 – 99

5.2 Ekspresi *Interleukin 1 Beta* (IL-1 β) pada Miokardium Jantung Tikus (*Rattus norvegicus*) Hipertensi.

Ekspresi *Interleukin 1 Beta* (IL-1 β) pada miokardium dan endokardium jantung tikus hipertensi hasil induksi *Deoxycorticosterone Acetate* (DOCA-salt), hasil penelitian ini ditunjukkan pada **Gambar 5.2**.



Gambar 5.2 Immunohistokimia Miokardium Jantung pada Tikus (400X)

Keterangan : (A) merupakan tikus normal (kontrol negatif), ekspresi IL-1 β ditunjukkan dengan warna coklat. Kondisi tikus normal; (B) tikus hipertensi (kontrol positif); (C) tikus (hipertensi + dosis 200 mg/kg BB); (D) tikus (hipertensi + dosis 200 mg/kg BB).

→: menunjukkan ekspresi IL-1 β

Ekspresi IL-1 β (Gambar 5.2) ditunjukkan dengan area berwarna kecoklatan pada preparat. Area berwarna kecoklatan muncul disebabkan oleh adanya ikatan antibodi IL-1 β dengan antigen IL-1 β pada jaringan (Gambar 5.2).

Luas area yang berwarna coklat pada preparat kemudian dihitung dengan *software immunoratio* sebagai persentase area. Berdasarkan **Tabel 5.2**, rata-rata persentase area pada kelompok yang diinduksi *Deoxycorticosterone Acetate* (DOCA-salt) menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan tikus kontrol. Dari hasil ANOVA diketahui bahwa setiap kelompok mengalami perbedaan, maka dilanjutkan dengan uji Tukey.

Kelompok A (Kontrol Negatif), memiliki ekspresi IL-1 β (28,44%). Terlihat area kecoklatan pada kelompok A hanya berada di sekitaran tepian endokardium dan sangat jarang. Menurut Chen (2012) Aktivitas dari IL-1 β adalah mendegradasi seluruh komponen matriks ekstraselluler untuk menunjang pembentukan jaringan ikat.

Kelompok B (tikus hipertensi), memiliki ekspresi IL-1 β (43,98%) yang paling banyak apabila dibandingkan dengan tiga kelompok lainnya, terlihat adanya gambaran berupa area kecoklatan yang hampir merata. Timbulnya warna kecoklatan merupakan penanda adanya ikatan antara antigen dan antibodi terhadap IL-1 β . Sedangkan pada kelompok C (hipertensi + terapi *Ipomoea batatas* L. dosis 200 mg/kg BB), terjadi penurunan ekspresi IL-1 β (22,37%). Terlihat adanya penurunan area kecoklatan dibandingkan dengan kelompok B.

Kelompok D (hipertensi + terapi *Ipomoea batatas* L. dosis 400 mg/kg BB) memiliki ekspresi IL-1 β (19,98%) yang menunjukkan adanya penurunan yang cukup signifikan dibandingkan dengan kelompok B dan kelompok C. Terlihat adanya penurunan jumlah warna kecoklatan. Terapi Ubi jalar ungu mampu memberikan efek kesehatan yang sangat baik yaitu sebagai antioksidan karena

defisiensi elektron pada struktur kimianya sehingga bersifat reaktif menangkal radikal bebas (Jiao *et al.*, 2012) Jiao *et al.* (2012) memaparkan bahwa aktivitas antioksidan tepung ubi jalar ungu mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan konsentrasi yang diujikan pada metode DPPH-radikal bebas. Yudiono (2011) memaparkan bahwa aktivitas antioksidan ubi jalar ungu adalah 72,64%.

Tabel 5.2 Persentase Hasil Ekspresi Analisis ImmunoRatio dari Preparat Immunohistokimia IL-1 β

Kelompok Perlakuan	Ekspresi IL-1 β (μ g/ml)	Peningkatan Ekspresi IL-1 β (%)	Penurunan Ekspresi IL-1 β (%)
A (Kontrol Negatif)	28,44 \pm 0,05 ^{ab}	-	-
B (Kontrol positif)	43,98 \pm 0,04 ^c	54,64	-
C (Dosis 200 mg/kg BB)	34,14 \pm 0,06 ^b	-	22,37
D (Dosis 400 mg/kg BB)	19,98 \pm 0,04 ^a	-	41,47

Keterangan : Notasi menunjukkan perbedaan nyata antar perlakuan (P<0,05)

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan IL-1 β secara signifikan (P<0,05) antar perlakuan. Hasil analisa statistik dengan *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan *BNJ*. Kelompok A berbeda nyata dengan kelompok B, terjadi peningkatan ekspresi IL-1 β yang signifikan. Kelompok C dengan terapi ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dosis 200 mg/kg BB berbeda nyata dengan kelompok A dan berbeda nyata dengan kelompok B, terjadi penurunan ekspresi IL-1 β yang signifikan pada kelompok C. Kelompok D dengan terapi ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dosis 400 mg/kg BB berbeda nyata dengan kelompok C dan kelompok B. Dari data tersebut menunjukkan adanya penurunan

ekspresi IL-1 β pada tikus hipertensi yang diinduksi DOCA-*salt* dengan terapi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dosis 400 mg/kg BB. Namun dengan dosis terapi 400 mg/kg BB belum mampu menyembuhkan penyakit hipertensi, maka diperlukan adanya variasi dosis yang lebih lanjut.

Kelompok A (Kontrol Negatif) menunjukkan nilai rata-rata ekspresi IL-1 β sebesar $28,44 \pm 0,05$. Adanya ekspresi IL-1 β pada kelompok A merupakan hasil dari metabolisme tubuh yang berlangsung secara normal dan digunakan sebagai standar untuk menentukan adanya peningkatan atau penurunan yang terjadi karena pengaruh perlakuan. Pada keadaan normal IL-1 β dihasilkan oleh leukosit, tetapi belum termaturasi atau dilepaskan dari sitosol. IL-1 β akan dilepaskan setelah adanya respon dari luar seperti *bacterial endotoxin* dan gangguan lain (Dinarello, 2006). Perhitungan uji statistik secara lengkap dapat dilihat pada (Lampiran 9.1)

Kelompok tikus perlakuan B (hipertensi) memiliki nilai rata-rata ekspresi IL-1 β tertinggi yaitu sebesar sebesar $43,98 \pm 0,04$, sedangkan perlakuan C (hipertensi+ dosis 200 mg/kg BB) memiliki nilai rata-rata ekspresi IL-1 β sebesar $34,14 \pm 0,06$, dan perlakuan D (hipertensi+ dosis 400 mg/kg BB) memiliki nilai rata-rata ekspresi IL-1 β sebesar $19,98 \pm 0,04$. Hasil uji statistik (*One-Way ANOVA*) (Lampiran 9.1) menggunakan SPSS 16.0 *for Windows*. Pada kelompok perlakuan B memiliki peningkatan ekspresi IL-1 β sebesar 22,37%. Peningkatan ekspresi IL-1 β yang signifikan pada jantung yang diinduksi DOCA-*salt* menunjukkan kemampuan DOCA-*salt* untuk menginduksi terjadinya inflamasi pada jantung. DOCA-*salt* menginduksi terjadinya hipertensi. Kondisi hipertensi yang berlangsung secara terus-menerus dapat mengakibatkan pelepasan sitokin

proinflamasi seperti IL-1 β sehingga timbul reaksi inflamasi pada jantung (Bockmann and Pagelow, 2000).

Pada kelompok C mengalami penurunan ekspresi IL-1 β sebesar 22,37%, mendekati nilai ekspresi pada kelompok A. Penurunan terjadi setelah hewan diberi terapi menggunakan ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) yang mengandung bahan aktif antosianin. Antosianin yang diekstrak dari ubi jalar ungu juga dapat menangkal secara signifikan pembentukan peroksida lipid dan menurunkan sitokin proinflamasi melalui reaksi pelepasan ikatan radikal bebas.

Struktur fenolik antosianin bertanggung jawab dalam efek antioksidan-nya, yaitu gugus hidroksil pada posisi 3 dari cincin C dan posisi 3', 4', 5' dari cincin B. Sebagai antioksidan, antosianin bekerja sebagai *scavenger* ROS seperti superoksida (O_2^-), singlet oksigen (1O_2), peroksida (ROO^-), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^\cdot) (Wang dan Stoner, 2008).

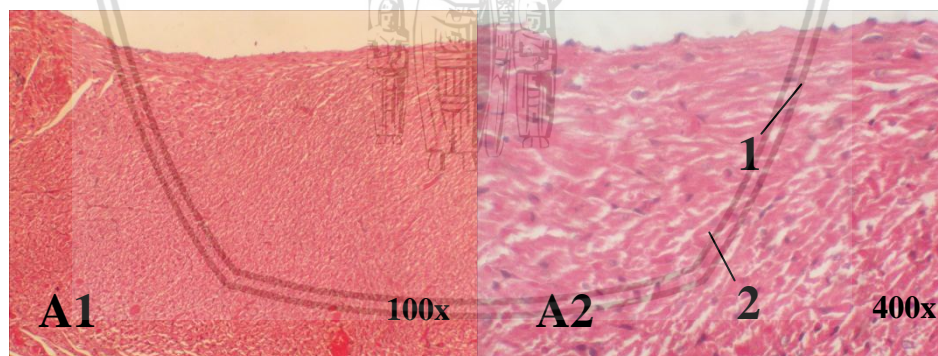
Mekanisme efek antosianin sebagai anti-inflamasi memang belum diketahui, tapi suatu penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa administrasi antosianin dapat menurunkan aktivasi faktor transkripsi NF κ B dan menurunkan ekspresi beberapa sitokin dan mediator proinflamasi (Karlsen *et al.*, 2007). Suatu penelitian epidemiologi menunjukkan penurunan insidens penyakit-penyakit inflamasi pada populasi yang mengkonsumsi makanan kaya polifenol (Spormann *et al.*, 2008), dan konsumsi antosianin menunjukkan berkurangnya risiko penyakit kardiovaskular, diabetes, arthritis dan keganasan (Wang dan Stoner, 2008).

Penurunan ekspresi IL-1 β pada kelompok ini (dosis terapi 200 mg/kg BB) tidak sebanyak yang terjadi pada kelompok D (dosis terapi 400 mg/kg BB).

Penurunan ekspresi IL-1 β pada kelompok D (dosis 400 mg/kg BB) sebesar 41,47%. Hal ini terjadi karena jumlah antosianin yang masuk ke dalam tubuh tikus lebih banyak sehingga lebih efektif dalam menurunkan ekspresi IL-1 β sebagai sitokin proinflamasi.

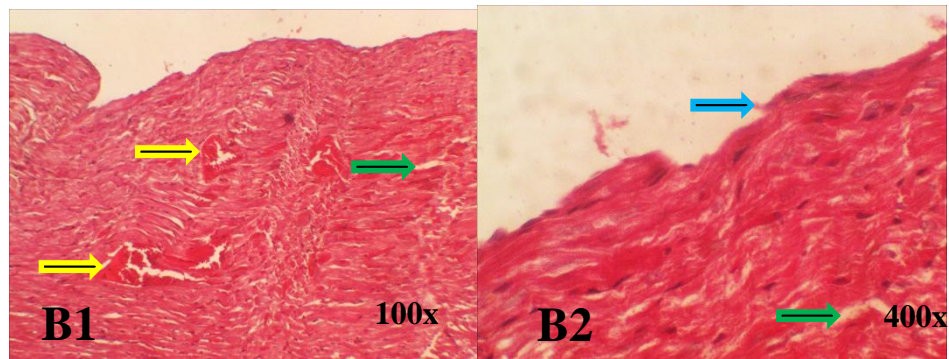
5.3 Terapi Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Hipertensi terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Miokardium dan Endokardium Jantung

Gambaran histopatologi endokardium jantung yang diamati merupakan preparat organ jantung yang diwarnai menggunakan metode pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE), yang selanjutnya diamati dengan mikroskop cahaya *Olympus BX51* menggunakan perbesaran (100x) dan (400x) dengan mengamati adanya *haemorrhage* dan kerusakan endotel pada endokardium. Hasil pengamatan preparat organ jantung tikus terdapat pada (Gambar 5.3).



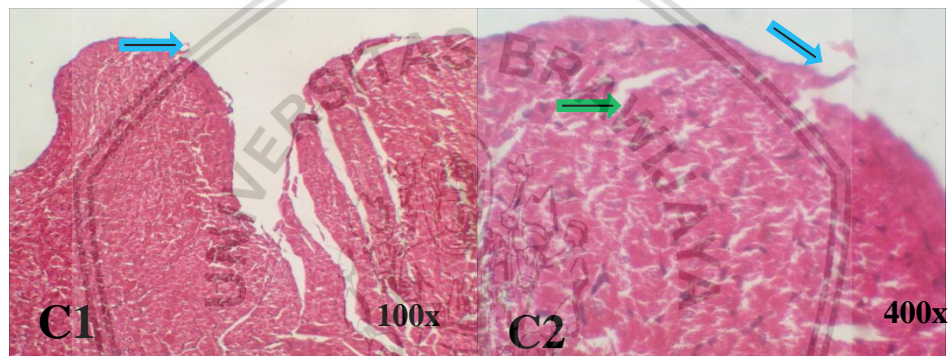
Gambar 5.3 Histopatologi Miokardium dan Endokardium Jantung Tikus Normal (kontrol) dengan Pewarnaan HE (100x & 400X)

Keterangan : 1 Nukleus, 2 Kapiler



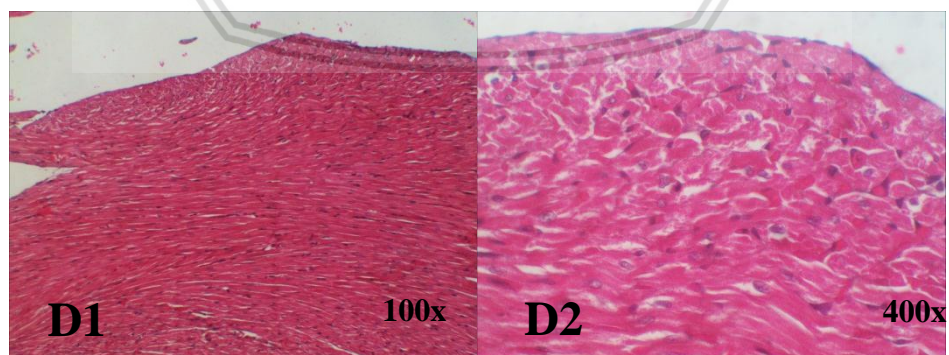
Gambar 5.4 Histopatologi Miokardium dan Endokardium Jantung Tikus Hipertensi dengan Pewarnaan HE (100x & 400X)

- : menunjukkan Haemorrhaghe
- : menunjukkan Edema
- : menunjukkan Erosi Endotel



Gambar 5.5 Histopatologi Miokardium dan Endokardium Jantung Tikus Hipertensi dengan Dosis Terapi *Ipomoea batatas* L. 200 mg/kg BB dengan Pewarnaan HE (100x & 400X)

- : menunjukkan Haemorrhaghe
- : menunjukkan Edema
- : menunjukkan Erosi Endotel



Gambar 5.6 Histopatologi Miokardium dan Endokardium Jantung Tikus Hipertensi dengan Dosis Terapi *Ipomoea batatas* L. 400 mg/kg BB dengan Pewarnaan HE (100x & 400X)

Keterangan : Terlihat adanya perbaikan yang mendekati bentuk tikus normal

Gambar 5.3 (A) merupakan gambar histopatologi jaringan jantung normal pada tikus putih (*Rattus novergicus*) pada bagian endokardium. Endokardium merupakan lapisan dalam yang terdiri atas jaringan endotel yang menutupi lapisan tipis jaringan ikat dan melapisi katup jantung (Faiz and Moffat, 2004), terlihat adanya nukleus dan kapiler yang ditunjukkan secara berurut dengan angka 1 dan 2.

Gambar 5.4 (B) merupakan gambaran histopatologi jaringan jantung tikus kelompok hipertensi yang diinduksi dengan DOCA-salt. Kerusakan yang terjadi pada **Gambar 5.4** (B) memperlihatkan adanya *haemorrhage* dari jantung yang ditandai dengan adanya akumulasi eritrosit pada area interstitial. Tikus yang mengalami hipertensi akan mengalami peningkatan tekanan pada jantung, yang dapat mengakibatkan hipertropi ventrikel kiri karena kerja jantung menjadi semakin keras untuk sirkulasi darah ke seluruh tubuh (Lilly, 2007), selain itu terlihat adanya edema. Faktor terjadinya edema yaitu tekanan hidrostatik meningkat, tekanan onkotik meningkat yang menyebabkan dinding kapiler mengalami kerusakan sehingga terjadi gangguan permeabilitas. Peningkatan permeabilitas secara langsung disebabkan oleh mediator seperti histamin, bradikinin, leukotrien yang menyebabkan kontraksi sel endotel dan pelebaran celah (*gap*) interendotelial. Selanjutnya pelepasan sitokin seperti IL-1 β , TNF, dan Interferon γ menginduksi ulang penyusunan ulang sitoskeletal dalam sel endotel yang mengakibatkan retraksi (penarikan kembali) sel endotel dan pelebaran celah interendotelial yang lebih persisten (Price and Wilson, 2006).

Gambaran histopatologi pada **Gambar 5.5** (C) terdapat perubahan berupa perbaikan vaskuler, berkurangnya *haemorrhage* pada jaringan, namun masih terjadi erosi pada endotel dan edema. Kerusakan sel endotel pembuluh darah juga memiliki peran penting dalam pengontrolan pembuluh darah jantung dengan cara memproduksi sejumlah vasoaktif lokal yaitu molekul oksida nitrit dan peptida endotelium. Edema terjadi karena adanya timbunan cairan yang berlebihan dalam jaringan interstitial pada jaringan jantung (Price and Wilson, 2006).

Gambar 5.6 (D) sudah terjadi perbaikan jaringan yang ditandai dengan jaringan endotel yang mengalami perbaikan dan intensitas hemoragi yang menurun. Gambaran histopatologi dari tikus kelompok D (hipertensi + *Ipomoea batatas* L. dosis terapi 400 mg/kg BB), terlihat adanya perbaikan yang mendekati bentuk tikus normal (tikus kelompok A) dimana terlihat berkurangnya *haemorrhage* dan mengalami perbaikan yang lebih baik. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perbaikan endotel. Perbaikan histopatologi jantung dikarenakan kandungan antosianin pada ekstrak ubi jalar ungu memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas dan mampu menghambat stress oksidatif yang ditandai dengan meningkatnya aktivitas NO. Menurut Prahalathan, *et al.* (2012), pemberian antioksidan akan mengurangi stres oksidatif dan memperbaiki kerusakan jantung karena dapat mencegah gangguan atau ketidakseimbangan membran sel endotel sehingga tidak terjadi hemoragi. Oleh karena itu, antioksidan bisa menjadi pilihan tepat untuk penelitian di bidang pengobatan kasus hipertensi. Ubi jalar ungu merupakan salah satu tanaman yang bermanfaat dalam menurunkan tekanan darah karena mengandung antosianin

yang merupakan antioksidan dan dapat mempertahankan fungsi endotel. Antosianin pada ubi jalar ungu tersebut mampu mengurangi kerusakan yang ditimbulkan oleh peradangan akibat radikal bebas yang dapat dilihat dengan penurunan jumlah sel yang terekspresikan oleh sitokin yaitu IL-1 β pada jantung dan perbaikan susunan sel epitel pada jantung. Efek antioksidan ubi jalar ungu menghalangi reactive oxygen spesies (ROS) yang merusak dinding sel sehingga menyebabkan kebocoran pada membran. Menurut Ariesty dkk (2016) ubi jalar ungu yang digunakan dalam penelitian ini mengandung antosianin yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas pada kasus hipertensi. Kemampuan antioksidatif antosianin timbul dari reaktivitasnya yang tinggi sebagai pendonor hidrogen atau elektron, dan kemampuan radikal turunan polifenol untuk menstabilkan dan mendelokalisasi elektron tidak berpasangan.

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa:

- Pemberian terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) menurunkan ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β). Dosis 400 mg/kg BB adalah dosis terbaik dan menurunkan ekspresi *Interleukin 1 beta* (IL-1 β) pada tikus (*Rattus norvegicus*) model hipertensi induksi DOCA-salt.
- Pemberian terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dengan dosis 400 mg/kg BB adalah dosis terbaik dan mampu memperbaiki histopatologi jaringan jantung.

6.2. Saran

1. Diperlukan penelitian lanjutan terhadap efektifitas dan variasi dosis pemberian terapi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.).
2. Diperlukan konfirmasi lanjutan terhadap uji toksisitas pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas K A., Lichtmant A H, and Pillai S. 2007. *Cellular and Molecular Immunologi. Sixth ed.*. W B Saunders Company. Philadelphia.
- Ariestya, PC., Sugiyanta dan H. Fatmawati. 2016. Pengaruh ekstrak air ubi jalar ungu (*ipomoea batatas L.*) terhadap jumlah *endhotelial progenitor cell* (epc) pada tikuswistar diabetes melitus. *Journal Of Medicine*.No X
- Bambang, H. 2011. Hipertensi: *The Sillent Killer. Current Cardiolology Reviews*, Vol 6, Hal : 291-297.
- Baratawidjaja K G dan I. Rengganis. 2011. *Imunologi Dasar Edisi ke-X*. University of Indonesia Press. Jakarta..
- Brashers L. Editor Yulianti, D. 2008. *Aplikasi Klinis Patofisiologi. Edisi 2*. Alih bahasa dr. H. Y. Kuncara. EGC. Jakarta.
- Dabbs, D. J. 2014. *Diagnostic Immunohistochemistry Theranostic and Genomic Aplication*, United State of America, Sounders, An Imprint of Elsevier Inc.
- Depkes R.I. 2003. *Panduan Praktis Surveilans Epidemiologi Penyakit (PEP)*. Ditjen PPM & PL, Departemen Kesehatan R.I. Jakarta.
- Depkes RI. 2006. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta.
- Dinarell, C.A. 2006. Interleukin 1 and Interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging proccess. *Am J Clin Nutr*.Vol II No 82.
- Faiz, O and D. Moffat. 2004. *Anatomy at a Glance*. Erlangga. Jakarta.
- Giraldo S, J. Sanchez, Q. Felty, and D. Roy. 2008. *IL1B (in.terleukin 1 beta) Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematology*. diakses pada 16 Desember 2017. <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_IL1B.html>
- Goodman and Gillman. 2008. *The Pharmacological Basis and Therapeutics*. EGC. Jakarta.
- Gray. 2005. *Lecture Notes Kardiologi*. Erlangga. Jakarta.
- Guyton A.C and J.E Hall. 2011. *Textbook of medical physiology*. 12^{ed}. WB Saunders Company. Philadephia

- Heidenreich PA, JG. Trogon and OA. Khavjou. 2008, Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States *Journal of American Heart Association*.
- Iyer, A., V. Chan, dan L. Brown. 2010. The doca-salt hypertensive rats as a model of cardiovascular oxidative and inflammatory stress. *Journal of Cardiology*. Elseviers.
- Jawi IM., DN Suprpta., IN Arcana., AW Indrayani dan AAN Subawa. 2013. Efek antioksidan ekstrak air umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* l) terhadap darah dan berbagai organ pada mencit yang diberikan aktivitas fisik maksimal. *Journal Of Udayana University*. Bali.
- Jiao Y., Jiang Y., Zhai W., Yang Z., 2012. Studies on antioxidant capacity of anthocyanin extract of purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.), *African Journal of Biotechnology*. Vol. 11(27).
- Kano, M., T. Takayanagi., K. Harada., K. Makino and F. Ishikawa. 2005. Antioxidant activity of anthocyanins from purple sweetpotato, *Ipomoea batatas* cultivar 'ayamurasaki'. *Journal of Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*. Vol. 69.
- Kaplan, N. M., R. G. Victor, dan J. T. Flynn. 2015. *Kaplan's Clinical Hypertension 11th Ed.* Wolters Kluwer. Seattle.
- Karlsen, A., L. Retterstol., P. Laake., I. Paur., B.S. Kjolsrud., L. Sandvik., and R. Blomhoff. 2007. Anthocyanins inhibit nuclear factor-kb activation in monocytes and reduce plasma concentration of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *The Journal of Nutrition*. Vol. 137.
- Katzung, B. G. 2002. *Basic and Clinical Farmacology. ed ke-3*. EGC. Jakarta
- Kusriningrum, RS. 2008. *Buku Ajar Perancangan Percobaan*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Kusumawati, D. 2013. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Lilly, L.S. 2007. *Pathophysiology of Heart Disease. 4th Ed.* Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
- Mais, A. 2008. Utilization of sweet potato starch, flour and fibre in bread and biscuit, physico-chemical and nutritional characteristics. *Journal of Food Technology*.

- Mealy, N. E., J. Castaner, R. M. Castaner, and J. S. Silvestre. 2001. Aliskiren fumarate. Antihypertensive, renin inhibitor, treatment of heart failure, treatment of renal failure. *Journal of Drugs of The Future*. Vol 26.
- Mescher, A. L. 2010. *Junquiera's Basic Histology Text & Atlas 12th ed.* The McGraw-Hill Companies, Inc. New York.
- Miller M., N.J. Stone., C. Ballantyne., V. Bittner., M.H. Criqui., H.N. Ginsberg. 2011. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association. *Journal of Circulation*. Vol 123.
- Nelson, R and C. G Couto. 2013. *Small Animal Internal Medicine 5th ed.* Elseviers
- Ngatidjan. 2006. *Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Bagian Farmakologi dan Toksikologi FK UGM. Yogyakarta.
- Prahalathan, P. S., & kumar, B. R. 2012. Effect of Morin, a Flavonoid against DOCA-salt Hypertensive Rats: a Dose Dependent Study. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 445.
- Price, S. A., and Wilson, L. M. 2006. *Patofisiologi*. Edisi VI. Volume I. EGC. Jakarta
- Rahajeng, E dan S. Tuminah. 2016. *Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia*. Pusat Penelitian Biomedis dan Farmasi Badan Penelitian Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. Jakarta.
- Subronto. 2006. *Penyakit Infeksi Parasit Dan Mikroba Pada Anjing Dan Kucing*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta
- Truong, V.D., Z. Hu., R.L. Thompson., G.C. Yencho, and K.V. Pecota. 2012. Pressurized liquid extraction and quantification of anthocyanins in purplefleshed sweet potato genotypes. *Journal of Food Composition and Analysis*. Vol 26.
- Wang, L. S., Stoner, G. D. 2008. Anthocyanins and Their Role in Cancer Prevention. In : Cancer Letters, 269.
- Widyanti, I. K., M.C. Padaga, dan D. K. Wuragil. 2014. Pengaruh terapi *water soluble extract* (wse) yoghurt susu kambing terhadap kadar *malondialdehyde* (mda) dan gambaran histopatologi jantung tikus (*rattus norvegicus*) model hipertensi induksi *deoxycorticosterone acetate* (doca)-salt. *Student Journal Vet School PKH-UB*. No. 4, Vol. 1.